



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
IMSS

TESIS DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE CIRUGÍA PEDIÁTRICA

TÍTULO

**EFFECTO DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL VIA VENA PORTA SOBRE LA
FUNCIÓN HEPÁTICA Y CRECIMIENTO EN EL CONEJO**

PRESENTA

YAZMÍN AIDEÉ GARCÍA GONZÁLEZ

Residente de cuarto año de Cirugía Pediátrica

DIRECTOR DE TESIS

M. en C. EDUARDO RODRÍGUEZ CERVANTES

Médico Especialista Cirujano Pediatra.

Guadalajara, Jalisco, febrero 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
IMSS

TESIS DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE CIRUGÍA PEDIÁTRICA

TÍTULO

**EFFECTO DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL VIA VENA PORTA SOBRE LA
FUNCIÓN HEPÁTICA Y CRECIMIENTO EN EL CONEJO**

PRESENTA

YAZMÍN AIDEÉ GARCÍA GONZÁLEZ

Guadalajara, Jalisco, febrero 2014

DIRECTOR DE TESIS

M.en C. Eduardo Rodríguez Cervantes

Médico Cirujano Pediatra, encargado de la Clínica de Cirugía de Hígado y Vía Biliar.
UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS.

ALUMNO

Dra. Yazmín Aideé García González

Residente de cuarto año de la especialidad de Cirugía Pediátrica.

UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS.

ASESOR METODOLÓGICO

D. en C. Eliseo Portilla de Buen

Investigador Titular A

Jefe de la División de Investigación Quirúrgica del Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS.

ASESOR CLÍNICO

M. en C. David Z. García Martínez

Técnico en Investigación de la División de Investigación Quirúrgica del Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS.

COLABORADORES

Dr. Gonzalo Vázquez Camacho

Biol. Vicente Lepe Tinoco

Dr. Omar Hernández Vargas

D. en C. Caridad Aurea Leal Cortés

Dra. Elena Orpinel Armendáriz

LE. Elisa Santos Gómez

Aux. Enf. Norma Cuarenta García

Agradecimientos

Al Dr. Eduardo Rodríguez Cervantes,

Por haber aceptado el reto de ser un “maestro” en toda la extensión de la palabra. Por haberme compartido una idea para iniciar un proyecto de trabajo cuyo objetivo es mejorar la calidad de vida de los niños enfermos. Porque creyó en mí desde el inicio, me confió sus proyectos y decidió participar en los míos. Porque no solo es el mejor en lo que hace, sino que además se asegura de que todos aquellos que dependen de él logren sus metas profesionales. Dr. Rodríguez, gracias por entrenarme, ayudarme, guiarme y ser un ejemplo a seguir.

A mis asesores, el Dr. Eliseo Portilla de Buen y el Dr. David García Martínez,

Quienes no solo aceptaron que mi investigación se llevara a cabo en sus instalaciones y con su equipo, sino que también trabajaron conmigo, me compartieron su tiempo, sus conocimientos y su experiencia en la medicina experimental. Gracias a ustedes hoy la investigación tiene un nuevo significado para mí.

A mi equipo quirúrgico y asistencial; la Dra. Elena Orpinel Armendáriz, la LE. Elisa Santos Gómez y la Aux. Enf. Norma Cuarenta García, quienes con su preparación, dedicación, esfuerzo y entusiasmo hicieron que el trabajo difícil se volviera sencillo y agradable.

A la D. en C. Caridad Aurea Leal Cortés, al Biol. Vicente Lepe Tinoco y al Dr. Gonzalo Vázquez Camacho, que me ayudaron con el más alto grado de profesionalismo, permitiendo tener resultados confiables, en tiempo y forma.

Al D en C. José Sánchez Corona por darme la oportunidad de trabajar en la Institución que tan acertadamente dirige, por estar disponible y atender cada una de nuestras necesidades de estudiantes. Usted es la definición perfecta de lo que un buen líder debe ser.

A mi prometido, el Dr. Omar Hernández Vargas, por regalarme sus horas y días completos, acompañándome como anesthesiólogo, ayudante de cirugía, circulante, instrumentista, buscador de artículos, alimentador de animales, fotógrafo y hasta limpiador de laboratorio. Por el inmenso amor que me demostró a lo largo de este proyecto de vida.

A mis conejos, por brindar su vida para permitir que la ciencia crezca, y contribuir a que más vidas humanas puedan ser preservadas. A cada uno lo recuerdo, gracias por enseñarme que la vida en sí misma es maravillosa y merece toda nuestra atención, admiración y respeto.

A Dios y a mis ángeles por poner en mi camino a todas estas personas, que son el mejor ejemplo de lo que es un trabajo en equipo, y que al ayudarme me enseñaron que alcanzar la meta no es lo más importante, sino disfrutar el camino a ella. Fue un privilegio trabajar con ustedes.

Esta tesis también es suya.

Dedicatoria

A mis padres Raymundo y Elizabeth, porque sin sus enseñanzas, su apoyo incondicional, su cariño, sus consejos, su ejemplo, no podría haber llegado a terminar esta meta. Pero sobre todo por enseñarme a valorar y a disfrutar los momentos de este camino, incluso los difíciles. Gracias por darme la visión más agradable del mundo, por enseñarme la importancia de la vida misma, del respeto a los demás, de lo bueno de conocer nuevos rumbos y nuevos amigos, de la importancia de ser agradecido. Gracias por hacerme saber que no importa el resultado, sino que siempre se debe intentar. Gracias por enseñarme a caminar, pero sobre todo por darme alas. Su impulso diario me llevó a donde estoy. Son los mejores maestros que pude tener, predicando con el ejemplo, aman a la vida, a la familia, a la docencia, a la investigación, son mi mayor inspiración.

A mi hermano Raymundo, por enseñarme a disfrutar mi carrera sin dejar de lado la responsabilidad, porque tú comprendes que las metas son difíciles de alcanzar solo porque así las vemos. Gracias por enseñarme a no ponerle límites a los sueños. Te dedico este trabajo, estando completamente segura que pronto tendrás el tuyo y que lo harás con excelencia.

A mi abuela Manuelita, que siempre ha estado ahí para mí. Para enseñarme, orientarme, quererme e impulsarme a ser mejor. Y que al vencer en tres ocasiones a la enfermedad, le has dado sentido a lo que me dedico.

A los niños enfermos, que viven la mayor parte de los días en el hospital, y que continúan sometiéndose a tratamientos largos y dolorosos con la esperanza de mejorar su calidad de vida, o simplemente de vivir. Gracias por ser mis amigos y enseñarme a sonreír pese a las adversidades.

Este trabajo es para ustedes.

ÍNDICE GENERAL

I. MARCO TEÓRICO	PÁGINA
Resumen.....	8
Introducción.....	9
Justificación.....	24
Planteamiento del problema.....	25
Hipótesis.....	26
Objetivos.....	26
II. MATERIAL Y MÉTODOS	
Diseño.....	27
Universo de trabajo.....	27
Criterios de inclusión.....	27
Criterios de exclusión.....	27
Grupos.....	27
Técnica quirúrgica.....	29
Variables.....	34
Análisis estadístico.....	36
Productos de Investigación.....	37
Consideraciones éticas.....	37
III. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	
Recursos humanos.....	38
Recursos físicos.....	38
Financiamiento.....	38
IV. RESULTADOS	
Resultados.....	39
Discusión.....	48
Conclusiones.....	49
V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50
VI. ANEXOS	
Anexo 1: Cronograma de actividades.....	53
Anexo 2: Salidas Sigma Stat W v3.5.....	54
Anexo 3: Salidas STATA/SE 9.2.....	66

EFFECTO DE LA NUTRICION PARENTERAL VIA VENA PORTA SOBRE LA FUNCION HEPATICA Y CRECIMIENTO EN EL CONEJO

Resumen

La nutrición parenteral (NPT) ha sido una terapia efectiva en el tratamiento de pacientes que no pueden utilizar la vía enteral para alimentación. Ha aumentado la supervivencia del recién nacido enfermo y es indispensable en los pacientes que esperan un trasplante de intestino o multivisceral, para mantener sus condiciones nutricias adecuadas. Si bien en México no se tienen datos, aproximadamente 40,000 personas al año reciben NPT en EEUU. Se han reportado numerosas complicaciones por su uso, entre ellas daño hepático severo. La NPT es administrada por vías centrales o periféricas, sin pasar por la vía enteral, por lo que no llega al hígado por la circulación fisiológica: la vena porta.

Objetivo: comparar el efecto de la administración de la NPT a través de la vena porta o vía venosa central sobre el crecimiento y función hepática en un modelo animal.

Material y métodos: Estudio experimental. Se utilizaron 18 conejos divididos en 4 grupos: A: Control, 6 conejos a los cuales se les dio NPT por vía central. B: Experimental, 6 conejos a los cuales se les administró NPT vía porta, C: Testigo, 3 conejos alimentados en forma enteral por vía oral, D: *Sham*. 3 conejos con catéter en una vena mesentérica, pero con alimentación enteral. Se evaluó peso, talla, valores de transaminasas, albúmina sérica y aspecto macroscópico e histopatología de hígado y vesícula biliar.

Se realizó prueba ANOVA para comparaciones múltiples con *t* de Student *post hoc*, o ANOVA para rangos si hubo ausencia de normalidad (Kolmogorov-Smirnov). Además, prueba χ^2 o exacta de Fisher para las variables cualitativas. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

Resultados: No se observaron cambios significativos en el peso, talla, enzimas hepáticas y albúmina ni entre ni dentro de grupos en el tiempo evaluado. En la valoración patológica macroscópica y microscópica de los hígados y vesículas biliares, se observó un patrón de coloración diferenciado, así como mayor necrosis en las muestras del grupo control (NPT central).

I. MARCO TEÓRICO

Introducción

La nutrición parenteral (NPT) es el conjunto de técnicas de administración por vía intravenosa a pacientes que tienen excluida la función del tracto gastrointestinal. Los nutrientes administrados son hidratos de carbono, lípidos, aminoácidos, electrolitos, oligoelementos, vitaminas y agua (1). No solo es una terapia efectiva en el tratamiento de pacientes que no pueden utilizar la vía enteral para alimentación, sino que también es complementaria de la nutrición enteral u oral en pacientes con desnutrición, sobre todo en aquellos que se someterán a algún evento quirúrgico. Es considerado uno de los grandes inventos del Siglo XX (2). Ha prolongado la vida de pacientes con enfermedades que culminan en una función enteral inadecuada. Desempeña un papel importante en la unidad de cuidados intensivos neonatales, y puede salvar la vida a los recién nacidos enfermos (3). Así mismo es indispensable en los pacientes que esperan un trasplante de intestino o multivisceral y aquellos con enfermedad hepática crónica avanzada en espera de trasplante hepático. Es una herramienta útil para mejorar sus condiciones nutricionales, ya que la malnutrición se reconoce cada vez más como un importante factor negativo para el pronóstico postrasplante (4).

Antecedentes

La historia de la terapia nutricional parenteral, se inicia poco tiempo después de que William Harvey, describiera que las arterias y venas concurren para formar un cauce único y continuo para la sangre. Las primeras referencias al concepto de alimentación parenteral incluyen la utilización de sangre como aporte nutricional (5). En 1615 Libavius realizó la primera transfusión de sangre de humano a humano; y en 1667 Denis realizó con éxito la transfusión entre perros y de gatos a perros. En el mismo año Lower y King transfundieron sangre de cordero a un humano. Once años después Christopher Wren, inyectó vino y cerveza en perros. Todos estos intentos produjeron la muerte, hasta que Landsteiner descubrió en 1901 los grupos sanguíneos. Durante años se aceptó que solo tras la destrucción de los hematíes infundidos (vida media de 120 días) las

proteínas contenidas en ellos (hemoglobina) podían ser utilizadas como material plástico.

La leche fue el primer nutriente “completo” en ser administrado por vía intravenosa a pacientes. Su pionero fue Older en 1873 quien la utilizó para combatir la deshidratación en una epidemia de cólera, sin éxito ya que los pacientes morían o presentaban reacciones anafilácticas severas. En 1920, Yamakawa fue el primero en administrar en seres humanos soluciones con una emulsión de grasas. En 1949 Meng utilizó en perros la mezcla completa de los 6 nutrientes básicos: proteínas, grasas, carbohidratos, vitaminas, electrolitos y agua. En 1967, Stanley Dudrick y Jonathan Rhoads publicaron lo que denominaron “hipernutrición intravenosa” en un estudio en perros que demostraba que es posible alimentar por esta vía a un sujeto vivo por periodos prolongados. Al año siguiente Dudrick publicó el artículo *“Long –term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance”*, en donde reporta la infusión de glucosa hipertónica y otros nutrientes, con fines específicos nutritivos a través de un catéter insertado en la vena cava superior (5). Wilmore, en 1968 y Daily y col., en 1970, diseñaron los procedimientos para la administración de nutrientes con ayuda de sistemas venosos de alto flujo. Esta estrategia evitaba las trombosis y la esclerosis que impedían a los clínicos inyectar soluciones de hidrolizados de caseína en las venas periféricas (6). El primer paciente sometido a la técnica descrita fue una niña con atresia de intestino, a quien se alimentó así por un período de 22 meses, marcando el inicio de la nutrición artificial moderna (7).

En los últimos 30 años ha continuado el estudio de la NPT, para incrementar los beneficios que obtiene el paciente, tanto adulto como pediátrico. Actualmente hay mayor disponibilidad de aminoácidos y emulsiones de lípidos que se pueden administrar por vía intravenosa, así como soluciones que sirven de vehículo para mejorar la entrega de los nutrientes a los sistemas. Esto ha permitido que se pueda aplicar NPT a largo plazo en pacientes con patologías crónicas.

A pesar de los múltiples avances en el conocimiento de las necesidades de nutrientes, y la mayor comprensión de la prevención y tratamiento de las complicaciones, estas continúan siendo áreas de incertidumbre y controversia. Por lo que se han creado

organizaciones internacionales de profesionales, para desarrollar guías para el estudio, uso, manejo, y aprovechamiento de la NPT. En estas, participan activamente varios profesionales, como nutriólogos, farmacéuticos, gastroenterólogos, pediatras, neonatólogos, cirujanos y enfermeras. Ejemplos de ellas son la ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism y la ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) (8).

Nutrición parenteral

Se designa así al aporte de nutrientes por vía intravenosa que se ofrece a pacientes con disfunción del tubo gastrointestinal, desnutridos o en riesgo de desnutrición, que no son aptos para la nutrición enteral. Es una técnica de asistencia nutricional de alto costo que puede provocar complicaciones graves, por lo que se reserva a casos especiales que se considera no deben rebasar 10% de los que requieren apoyo nutricional. No existen datos para México, pero se estima que aproximadamente 40,000 pacientes la reciben al año en los EEUU (6). Las variantes principales de administración son la central y la periférica.

Nutrición parenteral central

A menudo se le denomina “nutrición parenteral total”. Su contenido de glucosa y emulsión lipídica es alto; en combinación con aminoácidos y electrolitos, origina una fórmula hiperosmolar (1,300 a 1,800 mOsm/L) que debe infundirse en una vena de gran calibre, generalmente la cava superior. Esta modalidad proporciona nutrición completa en un volumen de líquidos razonable, y puede estar concentrada para cubrir los requerimientos de calorías y proteínas de los pacientes que necesitan restricción de líquidos. Puede ser administrada por periodos prolongados. Sin la limitación de osmolaridad, la composición de la nutrición parenteral central puede ser muy variable y por ello se adapta a distintas situaciones y pacientes.

Nutrición parenteral periférica

Aporta nutrientes de muy baja osmolaridad (< 600 mOsm/L) como suplemento venoso periférico o en enfermos que no pueden utilizar el tubo digestivo durante un periodo

corto (dos semanas, aproximadamente) debido a su tolerancia limitada y la existencia de pocas venas periféricas funcionales. Está indicada cuando no se puede usar la vía enteral (vía enteral imposible, peligrosa, inconveniente o improbable) en especial si el estado catabólico del paciente es muy grave o si el grado de malnutrición es alto. Aun cuando la vía parenteral mejore varios marcadores del estado de nutrición (6), se recomienda no utilizarla por más de ocho días. Esta localización tiene como condicionante la osmolaridad de la preparación parenteral. En general se acepta que no debe superar los 800-900 mOsm/L y además el pH debe estar entre 6.0-7.4. Según las recomendaciones de distintas instituciones o sociedades científicas el límite de osmolaridad se sitúa en este intervalo (ESPEN: no superar 850 mOsm/L, ASPEN: menor a 900 mOsm/L) o bastante por debajo de él (Infusion Nurses Society, INS de EUA: menor de 600 mOsm/L) (1).

Independientemente de la vía de administración, ya sea central o periférica, se han reportado numerosas complicaciones por el uso de NPT. Algunas de ellas pueden ser tratadas médicamente, pero otras terminan con la necesidad de trasplante hepático por daño severo. Se ha reportado que la administración continua de NPT en lactantes con intestino corto puede resultar en la progresión de insuficiencia hepática irreversible hasta en un 25% a 40% de los pacientes, lo que produce la muerte durante el segundo año después de su nacimiento lo que deja al trasplante multivisceral como la única opción de tratamiento (29).

Para fines prácticos las complicaciones producidas por la administración de NPT se dividen en mecánicas, ocasionadas por el uso de catéteres para su administración; infecciosas por efecto de cuerpo extraño así como por debilitar el sistema inmune, y metabólicas, como enfermedad hepática u ósea (1). En los pacientes en los que se considera el uso de la NPT, ya sea como vía única o suplementando la vía enteral se debe tener en cuenta que: 1) El aporte se realiza directamente al torrente circulatorio, obviando el proceso digestivo y el filtro hepático, por ello los nutrientes administrados deben reunir características especiales. 2) Se obvian los mecanismos de regulación de la ingestión y absorción de nutrientes. 3) Generalmente se administra en personas con alteración del medio interno. 4) Existe gran riesgo para el desarrollo de infecciones por

contaminación de los preparados (9).

Complicaciones mecánicas

Son las relacionadas a la cateterización venosa; la más frecuente es la punción arterial accidental, que puede ser sumamente grave cuando hay trastornos en la coagulación. En las punciones subclavias se puede generar neumotórax, que requerirá colocación de sello de agua para su drenaje. O hemotórax, que de no remitir puede ameritar toracotomía de urgencia. Otras complicaciones menos comunes son: hematomas, punción del conducto torácico, enfisema subcutáneo, tromboembolias, embolias aéreas y embolias pulmonares; también es posible lesionar el plexo braquial o el simpático cervical, lo que provoca síndrome de Horner (2). Estas complicaciones se reducen a un 7% cuando se utiliza guía radiológica (6, 31).

Complicaciones infecciosas

Son frecuentes y pueden deberse a la contaminación de la zona de entrada del catéter o de las soluciones administradas, así como a los cambios de líneas. Los gérmenes más comunes son: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli* y hongos. Por otra parte, se ha observado que la NPT disminuye el transporte activo de la inmunoglobulina A (IgA) a nivel pulmonar, haciendo susceptibles a los pacientes a presentar neumonía (25).

Complicaciones metabólicas

Hiper glucemia: La principal causa de hiper glucemia es secundaria a la administración exagerada de dextrosa, la cual va disminuyendo al ajustarse los niveles de insulina (2). Se ha descrito también intolerancia a la glucosa en quienes reciben NPT. Esta puede minimizarse proporcionando menos calorías no proteicas en forma de glucosa y más en forma de lípidos. La hiper glucemia persistente requiere adición de insulina a las soluciones de nutrición parenteral total. Ésta se adhiere al equipo de infusión intravenosa en un 20 a 30%, de acuerdo con la cantidad añadida. Para evitar esto, se ha agregado albúmina, pero es una medida costosa y poco confiable. Cabe señalar que los pacientes pediátricos que requieren nutrición parenteral integran un grupo

heterogéneo. No solo por las características inherentes a cada patología sino también por la etapa de crecimiento en que se encuentran, por lo que se debe tener más cuidado en los cálculos de sus requerimientos calóricos.

Hiperlipidemia: Los niveles basales de triglicéridos en suero se deben medir antes y después de iniciar la NPT. La infusión diaria de lípidos debe suspenderse cuando la concentración es superior a 400 mg/dL (2). Si las dosis de lípidos administradas son elevadas y se excede la capacidad de aclaramiento lipídico del hígado, se producen depósitos intracelulares y esteatosis. Además se ha asociado la aparición de colestasis a la administración de lípidos por encima de 1 g/kg/día (13).

Esteatosis hepática: Un aporte energético elevado de glucosa, superior a 7 mg/kg/min, puede condicionar un estado de hiperinsulinismo que, a su vez, induce un aumento de la concentración hepática de acetil-CoA. El aumento de este sustrato produce un incremento en la síntesis de ácidos grasos (lipogénesis) que, al acumularse en el hepatocito, conducen a la esteatosis y a la elevación de las transaminasas (26).

Hipercapnia: El exceso de hidratos de carbono promueve la retención de CO₂ en pacientes con insuficiencia respiratoria. Esta retención se ha atribuido al alto cociente respiratorio vinculado con el metabolismo de los hidratos de carbono, y puede ser un reflejo de la sobrealimentación.

Aumento sérico de manganeso: el manganeso es un componente de la solución de oligoelementos que se incorpora a la NPT. Se ha descrito elevación de los niveles plasmáticos de este mineral cuando se administra el soporte parenteral de forma prolongada. En niños se ha observado una correlación directa entre los niveles séricos de manganeso y los de bilirrubina total; esto como consecuencia de la hepatopatía ya que el manganeso se elimina por la vía biliar y cuando aparece la colestasis se altera su salida al flujo biliar con el consiguiente aumento plasmático (26).

Deficiencia de ácidos grasos esenciales: Ocurre cuando no se aportan regularmente emulsiones lipídicas. Las manifestaciones bioquímicas se observan a los 10 días de nutrición parenteral sin lípidos, y las clínicas a las tres semanas. Se producen trastornos de la inmunidad y problemas de cicatrización, caída del pelo y alteraciones en la piel.

Hipofosfatemia: Es una complicación potencialmente grave del soporte nutricional agresivo, especialmente con la modalidad parenteral. Puesto que las tasas de oxidación de la glucosa durante el ayuno son bajas, las necesidades de fosfato para la glucólisis y la producción de ATP también son relativamente bajas. Cuando se infunden cantidades considerables de glucosa, la demanda de fosfato se incrementa y puede exceder la capacidad de movilización del fosfato procedente del hueso. Cuando las concentraciones descienden por debajo de 1.0 mg/dL, se eleva el riesgo de sufrir efectos clínicos adversos, como debilidad, parálisis muscular, caída del gasto cardiaco, insuficiencia respiratoria, descenso de la capacidad bactericida e incluso la muerte.

Deficiencia de selenio: La deficiencia de selenio se ha reportado en pacientes que reciben NPT a largo plazo. Las propiedades del selenio son antioxidantes, lo cual ayuda a prevenir el daño celular frente a los radicales libres. Esto implica un papel importante en el sistema inmune y en la regulación de la función tiroidea (10). En un estudio de pacientes adultos que recibieron nutrición parenteral total, el 75% tenía bajos niveles séricos de selenio (2).

Deficiencia de carnitina: Se ha observado en pacientes con NPT prolongada. La carnitina se requiere para la oxidación eficiente de ácidos grasos de cadena larga (24).

Insuficiencia cardiaca: Después de la desnutrición crónica, la NPT agresiva puede producir lesión cardiaca por incremento de la tasa metabólica y del consumo de O₂, expansión del volumen plasmático y elevación de la presión arterial (2,6).

Déficit de nutrientes: Los nutrientes infundidos directamente en una vía venosa son metabolizados de forma diferente que cuando se administran por vía enteral. Esto puede tener importancia ya que algunos nutrientes son sintetizados prioritariamente en el hígado a partir de precursores durante el primer paso hepático. Cuando el aporte nutricional se realiza prioritariamente por vía parenteral pueden cambiar los requerimientos nutricionales de determinados compuestos. En el caso de los aminoácidos se modifica, entre otras, su vía de transulfuración, especialmente de la metionina. Ésta se transamina desproporcionadamente a mercaptanos en vez de metabolizarse a colina, taurina, carnitina y cisteína, que son sustancias que desempeñan un papel importante en la movilización de las grasas (26).

Disminución en el metabolismo de medicamentos o drogas: La NPT también produce efectos sobre el metabolismo hepático de los medicamentos. Se ha observado que la infusión continua intravenosa de glucosa, aminoácidos y vitaminas a través de la vena yugular, produce reducción de algunas proteínas catalizadoras hepáticas, como el citocromo P450, cuya concentración se reduce hasta un 25%. Esto disminuye el metabolismo de los medicamentos que cataliza, lo que contrasta con la administración de glucosa, aminoácidos y vitaminas por vía enteral en donde no se observan dichos cambios (11).

Complicaciones hepático-biliares: La disfunción hepatobiliar inducida por NPT, fue descrita por primera vez por Peden y colaboradores, como una complicación de alta mortalidad en adultos e infantes (12). Se han publicado reportes de cambios hepáticos a tan solo 9.8 días de administración de nutrición parenteral (13). La colestasis es una complicación hepática que se evidencia por elevación de la bilirrubina directa a 2mg/dL o mayor, que puede estar acompañada de elevación de la GGT, fosfatasa alcalina y las transaminasas séricas. Es más común en niños y su presentación tiene rangos tan variables como 7.4 a 84.0% de los pacientes que han recibido NPT (23). Un régimen prolongado de NPT puede desencadenar colestasis, fibrosis, cirrosis e insuficiencia hepática. Igualmente estudios experimentales en animales demuestran una disminución del aclaramiento de ácidos biliares y un aumento del secuestro de bilis en la vesícula en las dos primeras semanas de la administración de NPT (14). Loff y cols. (15) realizaron un estudio donde compararon dos grupos de conejos, el primero se alimentó con NPT venosa central y otro por vía enteral, demostrando que los alimentados con NPT, presentaron a la semana dilatación de la vesícula biliar y a las tres semanas formaron bilis espesa, litos y elevación sérica de la bilirrubina directa, así como disminución de la albumina sérica (15).

En ecografías realizadas a recién nacidos con NPT se ha encontrado lodo biliar y colelitiasis. La incidencia de formación de lodo ha sido reportada en un 44% de los pacientes después de un período medio de 10 días de administrada la NPT. Al agregar colecistoquinina en infusión a la NPT de conejos, se observó disminución de la inflamación periportal y la fibrosis. También se logró mantener el vaciado de la vesícula

biliar, y la secreción de aniones orgánicos. Sin embargo no se logró mejorar el flujo biliar y el daño del hepatocito persistió (16). Existe evidencia de que la composición de la emulsión de lípidos en la NPT es un factor causal en la formación de colestasis. Sin embargo la fisiopatología exacta se desconoce (32).

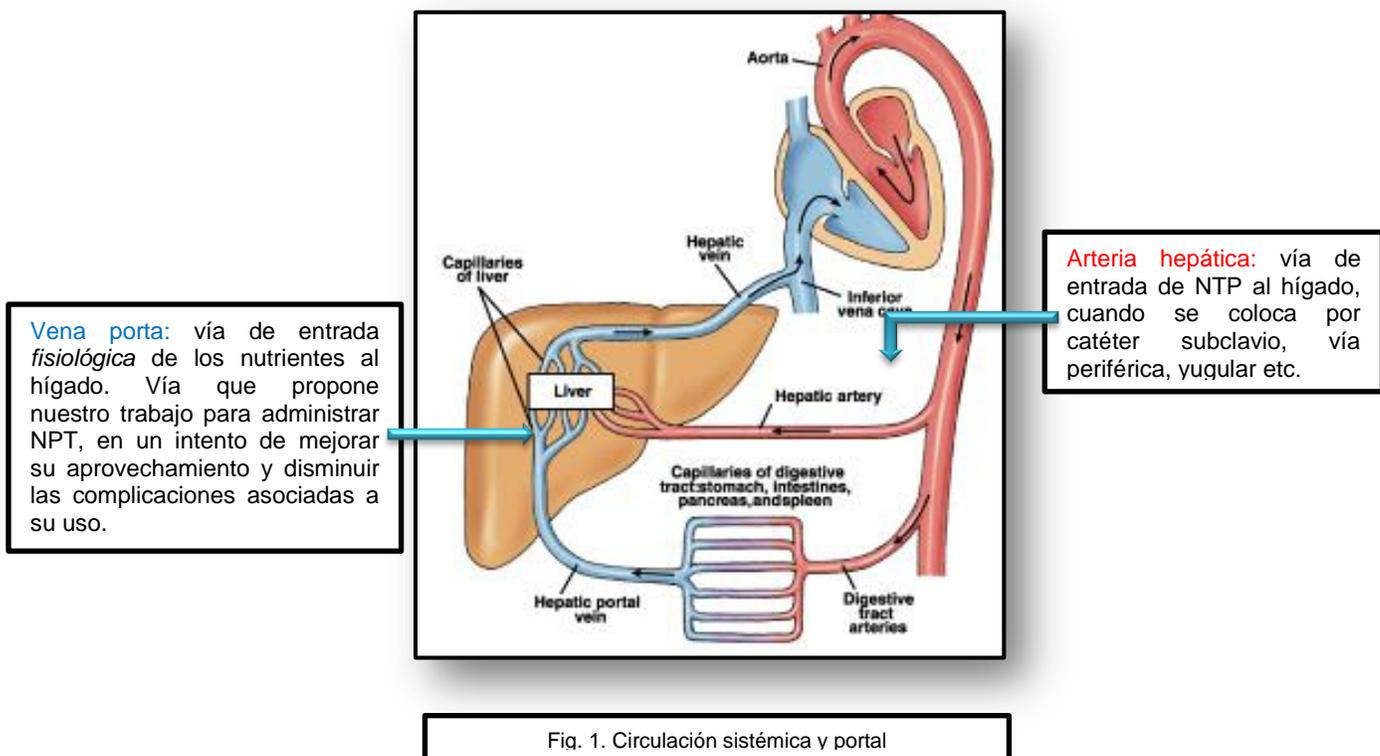
A pesar de 20 años de experiencia clínica con nutrición parenteral y varios estudios en animales y en seres humanos, la etiopatología del daño hepatobiliar relacionado con la nutrición parenteral no está clara. Se han propuesto tres hipótesis para explicar el daño por NPT: 1) alteración de la función intestinal secundaria a la ausencia de estímulos enterales; 2) componentes de la NPT que actúen como tóxicos para el hígado y la vía biliar, o la ausencia de determinados nutrientes que ocasionen afectación hepática, y 3) la contribución de la enfermedad de base (17). Otros factores que se han propuesto son la sepsis, efectos de toxinas bacterianas, sobrecarga calórica, hipoxia y cirugía abdominal mayor. Sin embargo estos fenómenos no explican suficientemente la etiología, por lo que se ha considerado multifactorial (15, 30).

Ninguno de los resultados experimentales sobre la fisiopatología del daño hepático secundario a NPT ha podido ser extrapolado a la situación clínica. Hasta el momento solo se cuenta con recomendaciones empíricas para la prevención. Una recomendación basada en estudios clínicos que ha dado resultados satisfactorios en la prevención de la colestasis por NPT es el uso precoz de la alimentación enteral. Se ha encontrado que la colestasis se resuelve gradualmente a partir de que la alimentación enteral se inicia. Recientemente se ha demostrado que la alimentación enteral mínima en bolo (1 ml/kg) durante la administración de NPT en recién nacidos prematuros provoca contracción significativa de la vesícula y que después de 3 días, el volumen de la vesícula biliar vuelve a ser normal. Desafortunadamente, como consecuencia de la disfunción del intestino, la alimentación enteral a menudo no es factible. Y la oferta calórica vuelve a ser insuficiente (16). Tapia y colaboradores demostraron en un estudio que algunos factores pueden proteger del daño por NPT a los pacientes prematuros, como el uso de proteínas promedio < 3 g/kg/día en la primera semana, osmolaridad de la mezcla promedio < 1,200 mOsm/L y relación calorías no nitrogenadas:nitrógeno proteico > 140:1 (33).

Vías de llegada de nutrientes al hígado

Tal y como se comentó previamente, la NPT puede ser administrada por vía central o periférica. Independientemente de cuál sea la vía elegida, la NPT llegará a la circulación sistémica y no a la circulación enterohepática (que es la vía fisiológica de entrada de nutrientes al hígado). Primero pasará por la vena cava superior, posteriormente pasará a la circulación pulmonar (donde se oxigenará), regresará al corazón y saldrá a través de la aorta. Para llegar así a la arteria hepática y en su destino final, al hígado.

En cambio, cuando un nutriente es ingerido a través del tubo digestivo, se absorberá por las venas mesentéricas y de ahí pasarán a la vena porta y a su destino final, el hígado (Fig. 1).



Recientemente un equipo de científicos franceses identificó la presencia de receptores mu opioides (MORs) en el sistema nervioso del intestino y en las paredes de la vena porta. Observaron que tras una comida alta en proteínas, las moléculas derivadas de su digestión se liberan al torrente sanguíneo portal e inhiben a los receptores mu opioides. Este conjunto de señales moleculares, conectan al intestino y al cerebro, generando la sensación de saciedad. Esto se considera como un mecanismo importante para regular el hambre. (18).

Circulación hepática

El hígado es considerado como el más complejo de los órganos en cuanto a su circulación. Recibe doble suministro de sangre aferente, el 75% a 80% es sangre venosa (desoxigenada) proveniente de la vena porta, que es la encargada de recoger la sangre del bazo, estómago, intestino delgado, intestino grueso, la vesícula biliar y el páncreas. El 20 a 25% restante, proviene de la arteria hepática y es sangre arterial (oxigenada), la arteria hepática proviene directamente del tronco celíaco y se divide en dos ramas, gástrica y gastroduodenal, siguiendo a través del ligamento hepatoduodenal como arteria hepática, antes de bifurcarse e introducirse en los segmentos del hígado (19). El flujo sanguíneo hepático total va de 800 a 1.200 mL/min lo que equivale aproximadamente a 100 mL/min/100g de hígado en peso húmedo. Aunque la masa del hígado constituye sólo el 2.5% del peso total del cuerpo, recibe casi el 25% del gasto cardiaco (28).

Diferencias entre las vías sanguíneas aferentes del hígado. (Vena porta y arteria hepática)

La vena porta tiene un diámetro que varía de 10 a 12 mm. No tiene válvulas y su presión es baja, creando un circuito de baja resistencia. La presión de la vena porta varía entre 10 y 12 mmHg en los seres humanos cuando se determina por canulación. La presión portal depende principalmente del grado de constricción o dilatación de las arteriolas mesentéricas y espláncnicas y de la resistencia intrahepática. La arteria hepática tiene un diámetro promedio de 7 mm, aporta sangre arterial con presión elevada, en un sistema de alta resistencia.

La presión media en la arteria hepática es similar a la de la aorta (80-120 mmHg) y su saturación de oxígeno supera el 95%. La saturación de oxígeno de la sangre portal durante el ayuno alcanza hasta un 85%, que es mayor que la de otras venas sistémicas, sin embargo cae considerablemente después de la ingestión de alimentos (Cuadro 1). El 50% de las necesidades de oxígeno del hígado son proporcionados por la sangre venosa portal.

	Vena porta	Arteria hepática
Tamaño (diámetro)	10 a 20 mm	7 mm
Presión intraluminal	10 – 12 mmHg	80 – 120 mmHg
Saturación sanguínea	85%	≥ 95%
Flujo sanguíneo aportado al hígado	75 – 80%	20 – 25%

Cuadro 1. Diferencias entre las vías sanguíneas aferentes del hígado (vena porta v arteria hepática)

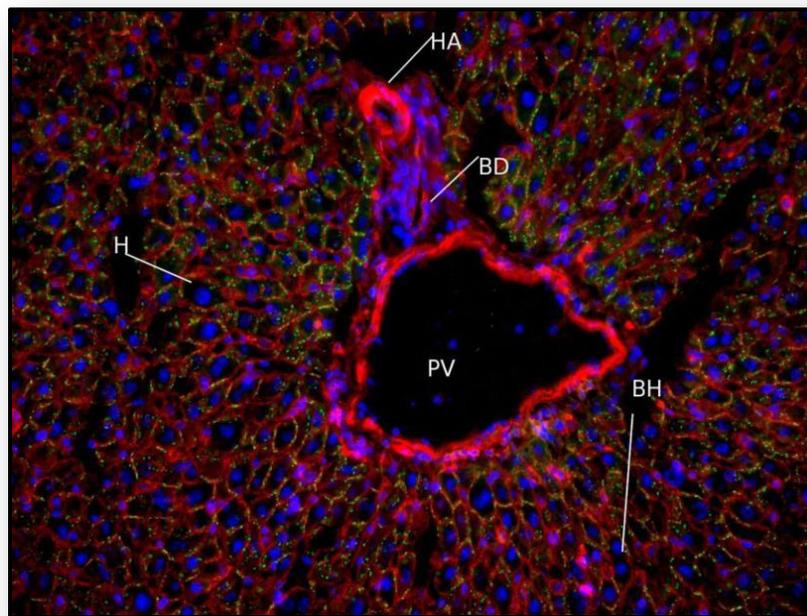


Fig. 2. Inmunofluorescencia de un corte de hígado. Se puede apreciar la diferencia estructural entre una arteriola hepática (HA) y una vena porta (PV).

Microcirculación hepática

Dentro del hígado, las ramas de distribución de la vena porta y de la arteria hepática cursan en paralelo, y después de repetidas ramificaciones, las terminales de estos vasos (vénulas portales y arteriolas hepáticas) suministran sangre a los sinusoides hepáticos, capilares recubiertos por células endoteliales que poseen poros o fenestras (Fig. 2 y 3). Los sinusoides son los vasos implicados en el intercambio vascular entre la sangre y las células parenquimatosas. La sangre del sinusoide drena a la vena central, posteriormente a la vena hepática y sale del hígado por la vena cava inferior. Los principales reguladores del flujo sanguíneo sinusoidal hepático están presentes en el sistema venoso portal. Por microscopía electrónica de barrido, se observa que un potente vasoconstrictor, la endotelina 1, provoca una contracción significativa de la vena portal, las vénulas y la pared de los sinusoides, lo que resulta en un aumento de la resistencia microvascular pre-sinusoidal y sinusoidal. Este fenómeno implica que las vénulas, particularmente en su segmento de transición a sinusoide, proporcionan un sitio regulador esencial del flujo sanguíneo, funcionando como un esfínter (20). Este mecanismo regulador del flujo sanguíneo de entrada al hígado, no se encuentra presente en la arteria hepática. Así mismo los receptores MORs solo se han observado a nivel del sistema portal.

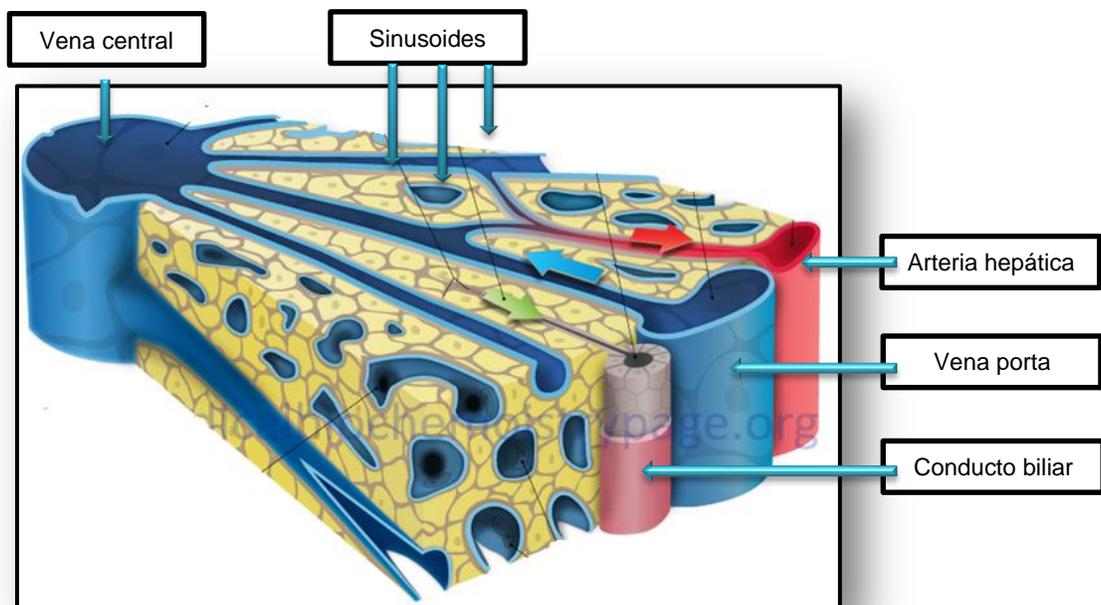


Fig. 3. Tríada portal. Obsérvese como la sangre portal se une a la sangre de la arteria hepática en los sinusoides y pasa a la vena central.

La NPT es administrada por vías centrales o en ocasiones periféricas. Después de cursar por la circulación menor, se distribuye por vía arterial a todo el organismo sin ser metabolizada previamente en el hígado, como sucede con la alimentación enteral normal. Finalmente llega al hígado a través de la arteria hepática y no de la vena porta, lo que no es fisiológico (2). Cuando la vía venosa fisiológica para el suministro nutricional se cambia a la arterial, se da una nueva dirección al flujo de sangre intrahepática entre las zonas 1 y 3 de los acinos (Fig. 4). Los nutrientes y otros sustratos alcanzan los hepatocitos que, de acuerdo a su ubicación, están adaptados para las funciones metabólicas específicas. Los hepatocitos tienen que ajustarse a las nuevas condiciones, presentando un déficit relativo en sus funciones (23).

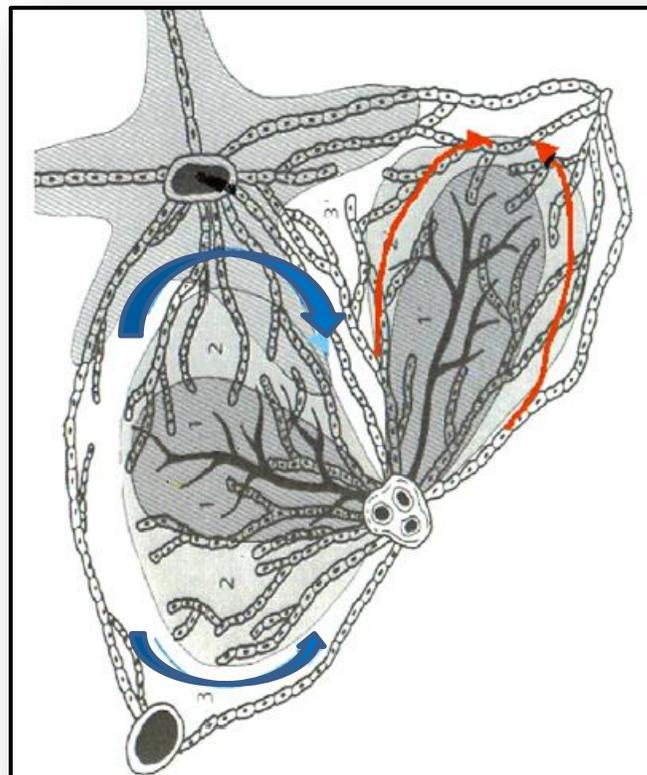


Fig 4. Circulación en los acinos. Zona 1: periportal. Zona 2: media. Zona 3: zona más cercana a vena central. La línea azul indica flujo portal, la línea roja indica flujo arterial.

A pesar de conocer los cambios hemodinámicos intrahepáticos tras la administración habitual de NPT, y de sospechar su efecto como causa de daño hepático, se desconoce si esto disminuye los efectos benéficos de la nutrición parenteral, como lo es el aumento de peso en paciente que no tienen su vía enteral funcional.

Por lo anterior surgió la interrogante de si la administración de NPT por vía portal directa y no por la habitual (vía sistémica), disminuiría el daño hepático y mejoraría el aprovechamiento de nutrientes. Como único antecedente, en 1983 Fairman y cols. publicaron el artículo *“Prehepatic Total Parenteral Nutrition in the Chair-adapted Primate”*, en el cual administraron NPT por la vena porta o por la vena cava superior a 4 primates, sin encontrar diferencias significativas en el mantenimiento del peso, niveles de transaminasas y de la albúmina sérica (21). El número limitado de animales por grupo (solo 2) deja abierto todavía este cuestionamiento.

En este trabajo se propuso una vía de administración más fisiológica, en un intento de incrementar el aprovechamiento de los nutrientes para mejorar el estado del paciente y evitar las complicaciones hepáticas desarrolladas al no someter los nutrientes a la circulación enterohepática normal. Especialmente en los pacientes que se someten a NPT por períodos prolongados, como son aquellos que esperan un trasplante de intestino, hepático o multivisceral y que por su patología de fondo no pueden alimentarse a través del tubo digestivo. La NPT ha venido a aumentar la supervivencia de manera importante en estos pacientes, pero con muchos inconvenientes asociados, por lo que es una alternativa terapéutica a la cual se le debe poner especial atención para tratar de disminuir o eliminar los efectos indeseables.

Justificación

Actualmente la vía de administración que se utiliza para la NPT no permite que el hígado reciba los nutrientes de manera natural, lo que es probable que aumente los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad hepática. Por lo que en este trabajo se propuso una vía de administración más fisiológica, a través del sistema portal, para valorar si había mejoría en el aprovechamiento de los nutrientes y en el estado del paciente, así como para evitar las complicaciones hepáticas desarrolladas al no someter la alimentación a la circulación enterohepática normal.

Planteamiento del problema

Se han descrito numerosas complicaciones hepáticas con el uso de NPT. Las anomalías en las pruebas de función hepática han sido reportadas en un 20% a 90% de los pacientes con NPT. La elevación asintomática de las aminotransferasas séricas (> 1.5 veces de lo normal) se observa con frecuencia en las primeras dos a tres semanas desde el inicio. Incluso hay reportes de daño a una semana de recibir NPT. Durante la nutrición parenteral total por la vía habitual (central), los nutrientes acceden al hígado a través de la arteria hepática, en lugar de la vena porta, sin someterse a los mecanismos de regulación de las vénulas y entrando al hígado a una presión más elevada. Tendrán pues que readaptarse a estas nuevas condiciones, pudiéndose producir fácilmente una sobresaturación o déficits relativos en sus funciones metabólicas propias. Además, con este cambio también disminuye el principal factor hepatotrófico conocido: el flujo portal, ya de por sí disminuido en algunos casos, como en los pacientes con síndrome de intestino corto o patología hepática terminal.

Se propuso utilizar la vena porta como vía para llevar la NPT al hígado para mejorar el aprovechamiento de los nutrientes y disminuir el daño hepático relacionado con la NPT central. Ya que la porta es la vía fisiológica que utilizan los nutrientes para llegar al hígado.

Hipótesis.

La NPT administrada por vía portal, mejora el crecimiento y disminuye el daño hepático secundario al uso de la vía central en conejos.

Objetivos

Objetivo general

Establecer el efecto de la administración de la NPT a través de la vena porta sobre el crecimiento y función hepática en conejos, comparado con la vía venosa central.

Objetivos particulares:

1. Comparar curvas de crecimiento de los animales de cada grupo. Expresadas como peso y talla.
2. Comparar los cambios bioquímicos sanguíneos relacionados con la función hepática en conejos con NPT central y portal.
3. Comparar los cambios macroscópicos e histológicos del hígado y de la vesícula biliar sometidos a infusión de NPT a través de la vena porta y con la administración central.
4. Comparar las complicaciones relacionadas con la administración de NPT a través del sistema portal o vía central.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio.

Experimental.

Universo de estudio, características y preparación de los animales de experimentación.

Se utilizaron 18 conejos que fueron puestos en ayuno 8 h previo al acto quirúrgico, solo con agua *ad libitum*. Los animales fueron divididos para su estudio en cuatro grupos. El grupo A: Control, 6 conejos a los cuales se les dio alimentación parenteral por vía central. Grupo B: Experimental, 6 conejos a los cuales se les administró NPT vía portal por canulación de vena mesentérica. Grupo C: Testigo, 3 conejos alimentados en forma enteral por vía oral. Grupo D: *Sham*, 3 conejos con catéter en una vena mesentérica, pero con alimentación enteral.

Criterios de Inclusión

Se utilizaron conejos sanos Nueva Zelanda Blanco machos de 10-14 semanas de vida provenientes del Zooterio del CUCS.

Criterios de Exclusión

Animales que por razones técnicas (extracción, obstrucción o ruptura de catéter, infección, etc.) no completaron el periodo de administración de las fórmulas enterales o parenterales.

Grupos

Grupo A, Control: 6 conejos a los cuales se les colocó un catéter venoso central a través de venodisección de la vena yugular interna bajo anestesia general. Se extrajo el catéter por contrabertura hasta el dorso y se inició la alimentación parenteral posterior a la recuperación anestésica, los conejos estuvieron en ayuno enteral durante todo el experimento y se les administró la NPT durante diez días. Se determinaron los siguientes parámetros: peso, talla, pruebas de función hepática y albúmina sérica los

días 0, 5 y 11, tomando 1mL de sangre por el catéter central para su análisis. Posterior a cumplir el periodo de experimentación, el día 11 se sacrificaron los conejos bajo anestesia general, y se tomaron biopsias hepáticas y de vesícula biliar.

Grupo B, Experimental: 6 conejos con las mismas características que los del grupo A, a los cuales se les colocó un catéter en una vena mesentérica por laparotomía bajo anestesia general. Se realizó disección de una vena mesentérica y se tomaron muestras sanguíneas basales. Bajo palpación y visión directa, se dejó la punta del catéter cerca de la vena porta, el catéter se extrajo por contrabertura en el dorso del conejo. Se procedió de la misma forma que en el grupo control, administrándose NPT durante diez días y determinando el peso, talla, pruebas de función hepática y albúmina sérica, los días 0, 5 y 11. Al cumplir el periodo experimental se sacrificaron los conejos bajo anestesia general, y se tomaron biopsias hepáticas y de vesícula biliar.

Grupo C, Testigo: 3 conejos de las mismas características que los de los grupos A y B. Sin colocarles ningún tipo de catéter. Se les alimentó de manera enteral con alimento comercial formulado para conejos, marca Purina. La disponibilidad de alimento fue *ad libitum*. Se les midieron los mismos parámetros: peso, talla, pruebas de función hepática y albúmina sérica, los días 0, 5 y 11. Al cumplir el periodo de experimentación se sacrificaron bajo anestesia general, y se tomaron biopsias hepáticas y de vesícula biliar.

Grupo D, *Sham*: 3 conejos de las mismas características que los de los demás grupos, a los cuales se les realizó laparotomía baja anestesia general, para colocarles un catéter en una vena mesentérica, el cual se extrajo por contrabertura en el dorso, pero a diferencia del grupo B, no se utilizó para nutrición. Se les alimentó de manera enteral con alimento comercial formulado para conejos, marca Purina. La disponibilidad fue *ad libitum*. Se les midieron los mismos parámetros: peso, talla, pruebas de función hepática y albúmina sérica, los días 0, 5 y 10. Al cumplir 11 días se sacrificaron bajo anestesia general, y se tomaron biopsias hepáticas y de vesícula biliar.

La NPT que se utilizó es la mencionada por Loff y cols. (15), consistió en una solución estándar de aminoácidos, dextrosa y emulsión de lípidos, que aporta 4g/kg/día de proteínas (aminoácidos), 18g/kg/día de carbohidratos (dextrosa) y 2g/kg/día de lípidos. Los electrolitos, vitaminas y oligoelementos, se agregaron de acuerdo con los requerimientos del crecimiento del conejo (vitaminas ($\mu\text{g/kg/día}$): riboflavina 1.8, nicotinamida 10, piridoxina 2, pantotenato 10, ácido ascórbico 34, biotina 0.3, ácido fólico 0.2, cobalamina 0.2, retinol 0.69, elgocalciferol 0.001, citomenadiona 0.02, alfatocoferol 0.64. Oligoelementos ($\mu\text{mol/kg/día}$): Mg 2.5, Fe 0.0163, Zn 0.0149, cobre 0.005, Mn 0.0049, Cr 0.0015, Co 0.0024, I 0.003. La mezcla contenía una densidad calórica de 504 KJ/kg/día, y fue administrada en 4 horas, en bolos, cada 24 horas, aportando 100 ml por kilogramo de peso al día.

Se utilizó un catéter percutáneo neonatal Per-Q-Cath plus, 2 Fr. Single-Lumen PICC (Fig. 5) adaptado a un tambor de un catéter Porth cath (Fig. 6).



Fig. 5. Catéter Per-Q-Cath



Fig. 5. Catéter Port-Cath

Técnica Quirúrgica

Colocación de catéter yugular

Previa lista de verificación, sin necesidad de marcaje, bajo anestesia general balanceada, en posición de hiperextensión de cuello, previa asepsia y antisepsia con colocación de campos estériles (Fig. 7) se procedió a realizar incisión transversal de

2cm en la región interescapular, se disecó hasta el tejido celular subcutáneo y se introdujo tambor de catéter *Port Cath* neonatal, que se fijó en cuatro cuadrantes al tejido muscular con Vicryl 4-0. Se conectó el tambor a un catéter percutáneo (*Per-Q-Cath plus, 2 Fr. Single- Lumen PICC*) pasando este último por túnel subcutáneo hasta quedar contiguo a la vena yugular interna. Se realizó incisión longitudinal en cara lateral de cuello, (región donde se aloja la vena yugular) para extraer la punta del catéter. Se procedió a disecar por planos hasta observar la vena yugular interna, la cual se refirió con seda 3-0. Se realizó venotomía e introducción del catéter, previo corte del mismo hasta 5cm, y se fijó a la vena con la seda mencionada. Se procedió a corroborar retorno por punción del tambor, así como paso de solución de manera adecuada. Se tomó muestra sanguínea para laboratorio y se heparinizó el catéter. Se hizo cierre por planos de ambas heridas, con Vicryl 4-0 en surgete para tejido celular subcutáneo y nylon 4-0 en surgete para piel. Se colocaron apósitos y se dio por terminado el procedimiento quirúrgico.



Fig. 7. Preparación de región yugular

Colocación de catéter portal

Previa lista de verificación, sin necesidad de marcaje, bajo anestesia general balanceada, en posición de decúbito supino, con cabeza lateralizada, previa asepsia y antisepsia con colocación de campos estériles, se realizó incisión transversa de 2cm en la región interescapular, se disecó hasta el tejido celular subcutáneo y se introdujo

tambor de catéter *Port Cath* neonatal. El cual se fijó en 4 cuadrantes a tejido muscular con Vicryl 4-0. Se conectó el tambor a un catéter percutáneo (*Per-Q-Cath plus, 2 Fr. Single- Lumen PICC*) pasando este último por túnel subcutáneo hasta región abdominal. En donde se realizó incisión media supra-infraumbilical. Se disecó por planos hasta observar una vena mesentérica, la cual se refirió con seda 3-0, se procedió a realizar venotomía, se introdujo catéter, y se fijó a la vena con la seda mencionada. Se procedió a corroborar retorno por punción del tambor, así como paso de solución de manera adecuada. Se tomó muestra para laboratorio y se heparinizó el catéter. Se introdujeron las asas verificando adecuada posición del catéter, coloración de asas y completa hemostasia. Se cerró por planos con Vicryl 4-0 para peritoneo en surgete, aponeurosis con misma sutura en surgete y piel con nylon 4-0 en surgete. Se colocó apósitos y se procedió a cierre de la herida de región interescapular, con Vicryl 4-0 en surgete para tejido celular subcutáneo y nylon 4-0 en surgete para piel. Se colocó apósitos y se dió por terminado el procedimiento. (Fig. 8-13).



Fig.8. Preparación interescapular y abdominal



Fig.9. Fijación, asepsia y antisepsia.

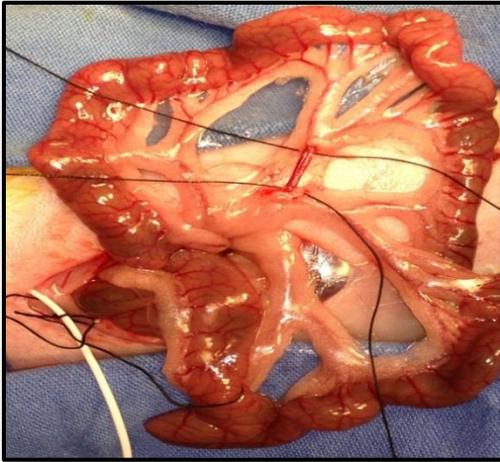


Fig.10. Referencia de vena mesentérica

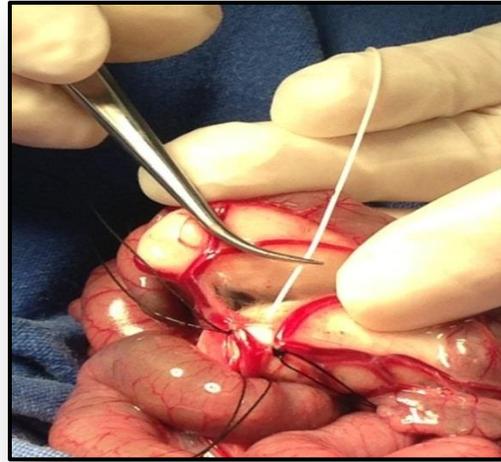


Fig.11. Colocación de catéter



Fig.12. Fijación del catéter al mesenterio



Fig.13. Fijación; Tambor en región interescapular

El manejo anestésico fue con anestesia general balanceada, con dexmedetomidina (75µg/kg i.m.) y ketamina (25mg/kg i.v.). Así como Sevoflurano al 1.5% a 2% dosis respuesta.

Los conejos permanecieron en jaulas individuales, con la alimentación ya mencionada para cada grupo, y con manejo analgésico con ketorolaco a dosis de 0.3mg/kg/día i.v. y profilaxis antibiótica por 7 días con enrofloxacin (20 mg/día i.v.).

Para la administración de NPT los conejos fueron extraídos de su jaulas y colocados en jaulas jumbo de policarbonato o cepos de acrílico abiertos (Fig. 14). Previa asepsia y antisepsia con técnica estéril, se accedió al catéter port cath y se conectó a bombas de infusión, programadas por goteo para 4 horas (Fig. 15). Durante la alimentación, el ambiente se mantuvo con luz tenue, poco ruido y se les dio libertad de movimiento para evitar estrés (Fig.16). Al término de la NPT se aplicó solución heparinizada para mantener el catéter permeable (Fig. 17).



Fig.14. Jaulas y cepos abiertos



Fig.15. Bomba de infusión a la izquierda de la foto



Fig.16. Libertad de movimiento



Fig.17. Aplicación de sol. heparinizada (flecha)

Variables

1. Independiente

Vía de infusión de NPT.

2. Dependientes

2.1 Peso. Expresado en gramos. Se registró para medir el incremento de peso y evaluar en qué grado la administración de nutrientes es capaz de aumentar la masa corporal.

2.2 Talla. Expresada en centímetros, medida entre la punta de la nariz y la base anal, por la porción ventral. La cual se registró a los días 0, 5 y 11, para medir el crecimiento del animal y evaluar en qué grado la administración de nutrientes es capaz de incrementar la talla.

2.3 Pruebas de Función Hepática (PFH) y albúmina. Se evaluó la disfunción hepática a través de la medición del aumento de los niveles en plasma de aspartato aminotransferasa (AST) que es un marcador no específico para lesión parenquimatosa y la alanin aminotransferasa (ALT), un marcador específico de lesión parenquimatosa hepática. La albúmina sérica es el indicador de elección en la evaluación de la integridad y la funcionalidad del compartimiento visceral, una albúmina disminuida, en un individuo con una historia de ingresos dietéticos subóptimos, es suficiente para establecer el diagnóstico de desnutrición (22). Así mismo, el nivel sérico de albúmina es un predictor de falla hepática en pacientes que han recibido NPT (29).

Las muestras sanguíneas fueron obtenidas al tiempo especificado y analizadas inmediatamente en el laboratorio clínico utilizando métodos de análisis automatizados estándar (Analizador Express 550. CIBA CORNING). Para evaluar el comportamiento de esta variable en el tiempo, las determinaciones se hicieron en todos los tiempos experimentales especificados.

2.4 Valoración macroscópica.

Posterior a la extracción de los órganos, se evaluó la forma, tamaño, consistencia, color y fenómenos acompañantes de los hígados y de las vesículas.

2.5 Estudio histomorfológico.

La toma de muestra para el estudio histomorfológico se realizó a los 11 días. Esto fue en base a múltiples estudios, que han demostrado que 10 días de experimentación animal con NPT muestran suficientes cambios metabólicos e histomorfológicos (27).

Para evaluar los cambios histopatológicos, las biopsias hepáticas y de vesícula biliar fueron fijadas en formaldehído al 10 % amortiguado, inmersas en parafina, cortadas en secciones de 5 mm y 2 μ m de espesor (Fig.18-20). Se realizó un examen histológico de rutina con hematoxilina-eosina, para observar la extensión de la fibrosis y la acumulación de bilis intraductal y se realizaron tinciones especiales; PAS y Masson y fueron observados a través de microscopía de luz. Cada biopsia fue revisada cuidadosamente en dos ocasiones por un Patólogo en forma ciega. Se utilizó un sistema de puntuación de acuerdo con Loff y cols. (15) para clasificar cambios proliferativos e inflamatorios en cinco espacios porta (5ES), y para evaluar cambios degenerativos en los hepatocitos. Se registró la presencia de focos necróticos. La inflamación se determinó contando las células que infiltraban los espacios porta y se clasificaron en neutrófilos, eosinófilos y mononucleares. Los cambios proliferativos fueron juzgados contando los conductos biliares por 5ES. 1: hasta dos conductos biliares adicionales. 2: de tres a cinco conductos biliares adicionales con posible hiperplasia epitelial. 3: más de cinco conductos biliares adicionales con posible hiperplasia epitelial. La fibrosis se clasificó de 1: leve proliferación limitado a 5ES, 2: fibrosis moderada con la ampliación de 5ES, y 3: fibrosis severa con puentes entre espacios periportales. Los cambios degenerativos se diferenciaron en cambios grasos o degeneración hidrópica que fue graduada como 1: 25% de la superficie lobular involucrada, 2: 25% a 50%, y 3: 50% a 100% de la superficie lobular involucrada. (Cuadro 2).



Fig.18. Pieza extraída a los 11 días



Fig.19. Pieza conservada en formol



Fig.20. Cortes de vesícula biliar y tejido hepático

Análisis estadístico

Cálculo del tamaño de muestra: Se utilizó el programa Sigma Stat W v3.5 para cálculo de tamaño de muestra para una prueba de ANOVA, con una diferencia mínima detectable de 100g en ganancia de peso final. Con una varianza de 50g, un poder de 80% y Alpha de 0.050. Se hicieron pruebas *post hoc* cuando se detectaron diferencias significativas (ver anexos). Los grupos 3 y 4 (Testigo y *Sham*), se consideraron uno solo (denominado *Testigo* en las gráficas) para fines de comparación, ya que no se

detectaron diferencias entre los mismos para ninguna variable.

Los datos se presentan como media \pm error estándar de la media o mediana y rangos. Previa valoración de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) se realizó prueba de ANOVA de una vía para comparaciones múltiples, además de prueba χ^2 y prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas (histomorfología). Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

Productos de Investigación.

Los resultados serán presentados en congresos relacionados con el tema y serán publicados en revista especializada.

Consideraciones éticas

Los animales fueron mantenidos en el Bioterio del Centro de Investigación Biomédica de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social. Los procedimientos y cuidados estuvieron apegados a la norma oficial mexicana (NOM-062-ZOO-1999). La n calculada de 6 es el mínimo de animales necesario por grupo para obtener datos confiables. Todos los procedimientos anestésico-quirúrgicos se llevaron a cabo por personal de la División de Investigación Quirúrgica (DIQ) del CIBO. Todos los procedimientos quirúrgicos se hicieron bajo el régimen anestésico y analgésico descritos en Material y Métodos por un experto. La eutanasia se hizo con administración rápida de una sobredosis de KCl bajo anestesia general por personal de la DIQ. Se consideró que en caso de que algún animal presentara datos de desnutrición severa o sufrimiento innecesario, se sacrificaría bajo anestesia por personal de la DIQ, sin embargo esto no fue necesario.

Para el montaje del modelo se utilizaron conejos adicionales, hasta que los detalles técnicos estuvieron resueltos y estandarizados, garantizando el menor grado de incomodidad de los animales.

III. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Recursos humanos

El Investigador principal, ayudantes y los trabajadores del Centro de Investigación Biomédica de Occidente.

Recursos físicos

El proyecto se realizó en su totalidad en la División de Investigación Quirúrgica del Centro de investigación Biomédica de Occidente, el cual cuenta con todos los recursos para llevar a cabo el trabajo.

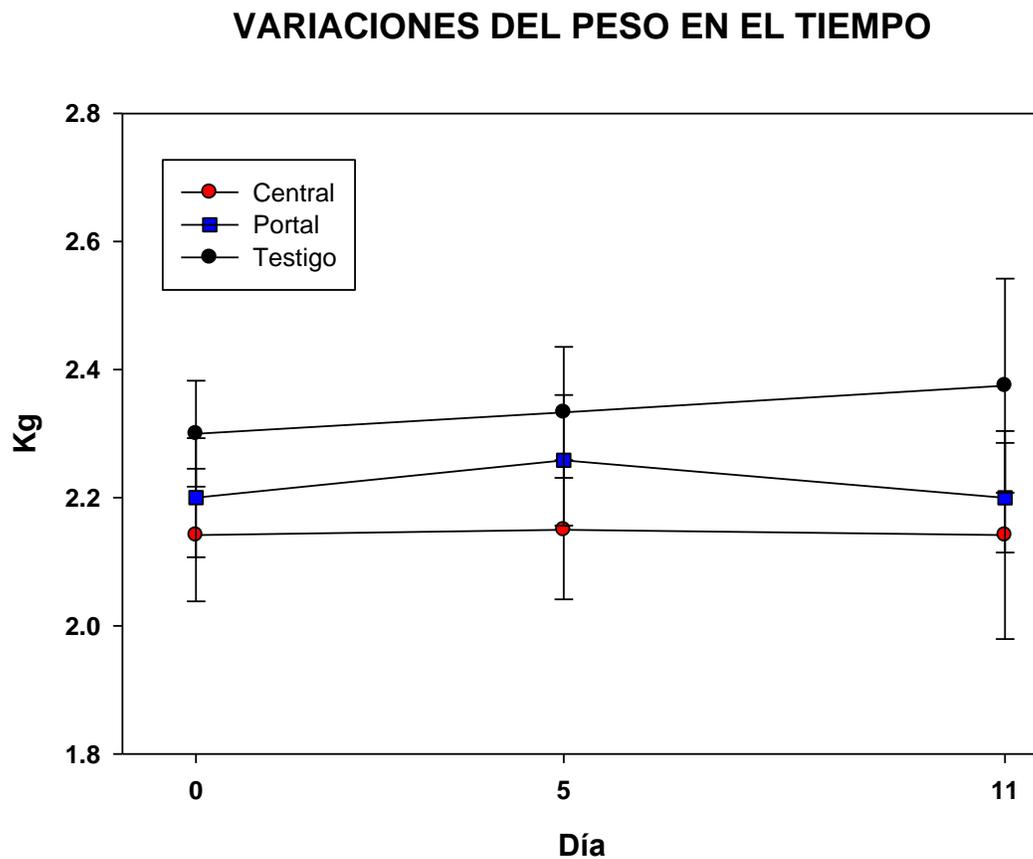
Financiamiento

Se utilizaron recursos propios de los investigadores y de la División de Investigación Quirúrgica.

IV. RESULTADOS

Variaciones del peso en el tiempo.

En relación al peso, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre grupos o dentro de grupos en ninguno de los momentos evaluados. (Gráfica 1).

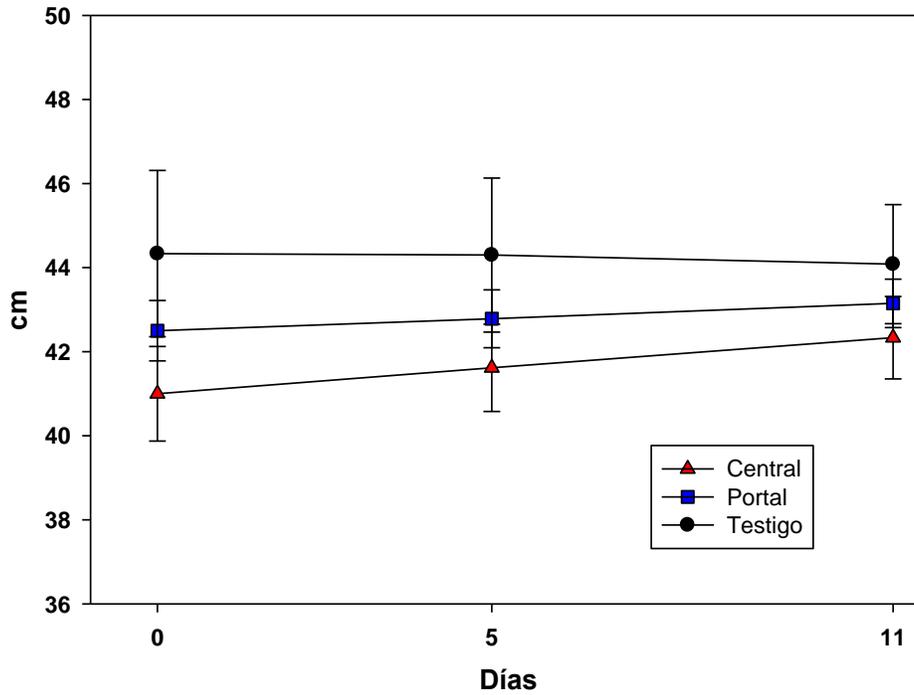


Gráfica 1.

Variaciones de talla en el tiempo

En relación a la talla, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre o dentro de grupos. ($p = 0.513$). (Gráfica 2).

VARIACIONES DE TALLA EN EL TIEMPO

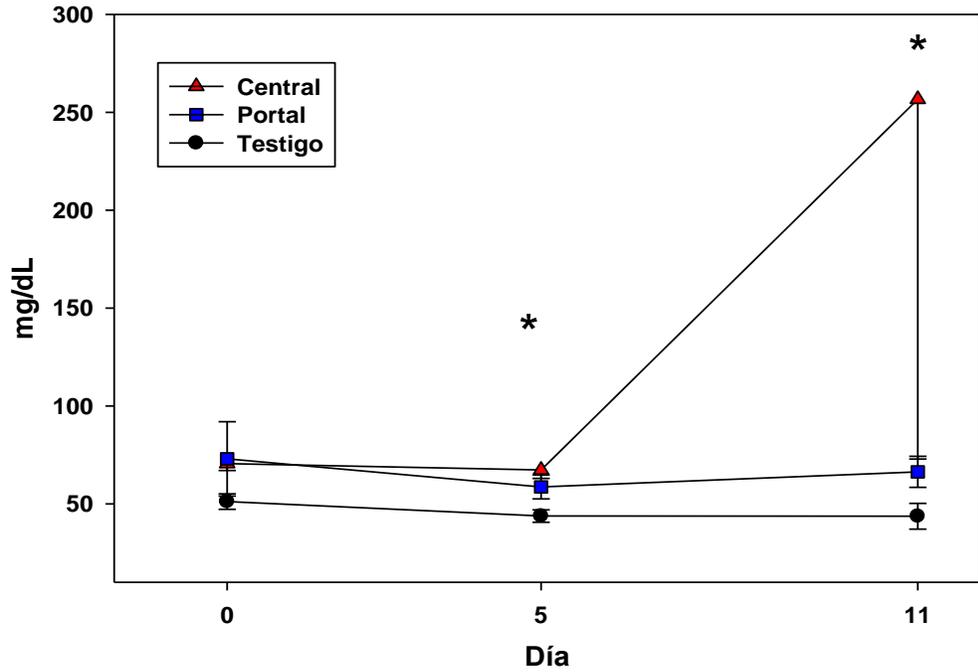


Gráfica 2.

Variaciones de AST y ALT en el tiempo

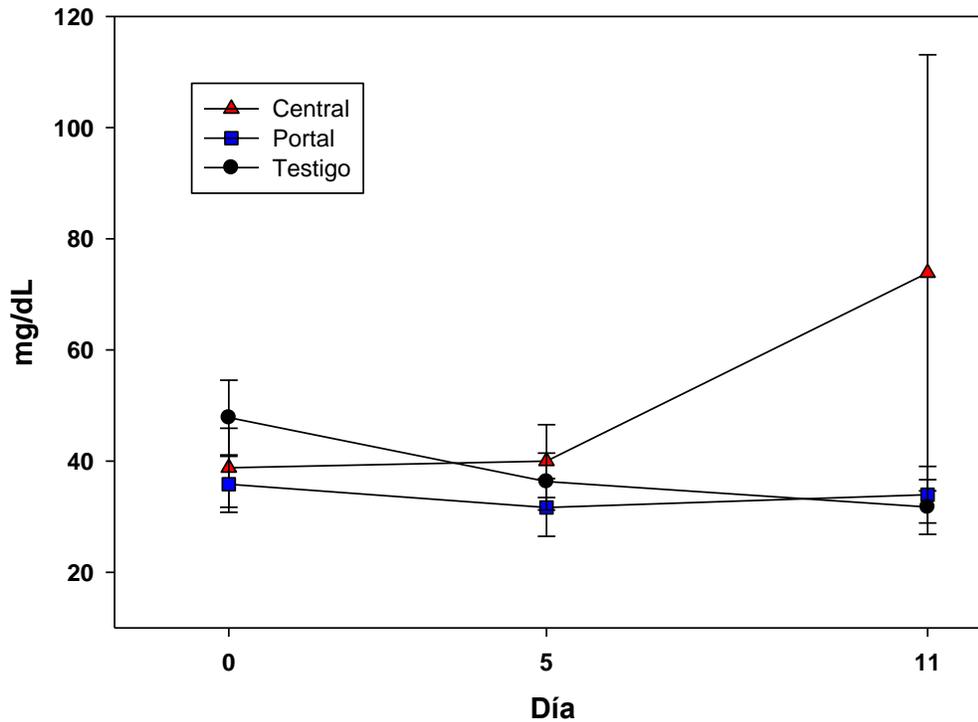
En el análisis de los valores de AST y ALT, en el grupo central (Control) se observó un aumento en ambas enzimas en comparación con los demás grupos. Con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.034$). Sin embargo esta variación fue solo en un conejo de dicho grupo en el día 11, que alcanzó un valor de 1175 U/L (Gráficas 3 y 4). Los demás grupos permanecieron sin cambios significativos.

VARIACIONES DE AST EN EL TIEMPO



Gráfica 3.

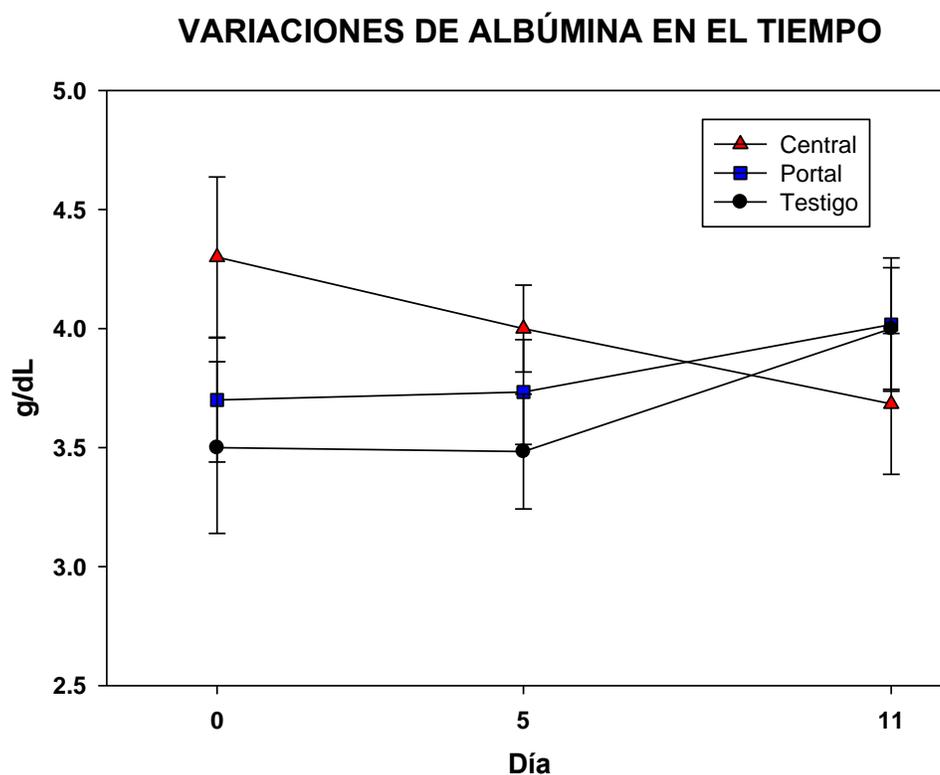
VARIACIONES DE ALT EN EL TIEMPO



Gráfica 4.

Variación de albúmina en el tiempo

La comparación de albúmina sérica, mostró que para el grupo central (Control) hubo una tendencia a la disminución en sus valores. Para el portal (Experimental) se observó aumento en los niveles séricos. El grupo Testigo (*Sham* y Testigo) también mostró tendencia al incremento de la proteína. Sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas y todos los valores se mantuvieron dentro de los rangos normales para la especie ($p = 0.641$, Gráfica 5).



Gráfica 5.

Valoración macroscópica de los hígados

En todos los hígados de conejos que recibieron nutrición parenteral por vía central (yugular), se observó un cambio en la coloración, con palidez generalizada. En todos los hígados que recibieron nutrición parenteral por vía portal, se observó coloración

normal rojo parduzco, pero con inclusiones blanquecinas localizadas. Los hígados del grupo testigo no presentaron cambios patológicos aparentes (Fig. 21-23).



Fig. 21. Muestra de hígado del gpo. Testigo
Color rojo parduzco. Aspecto normal.

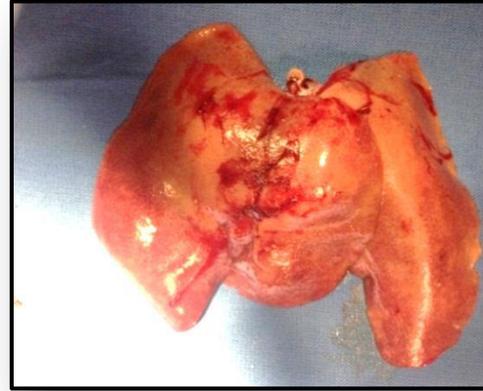


Fig. 22. Muestra de hígado del gpo. Central
Aspecto pálido

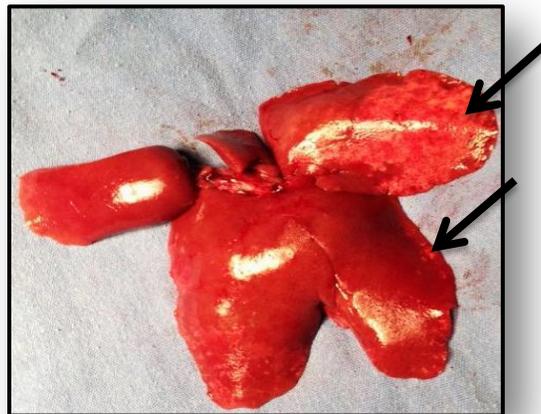


Fig. 23. Muestra de hígado del gpo. Portal.
Coloración normal con inclusiones
blanquecinas. (Flechas)

Valoración macroscópica de las vesículas biliares.

Todos las vesículas de los grupos central (Control) y Portal (Experimental) mostraron dilatación de la vesícula. El grupo Testigo mostró vesículas de tamaño normal. A la valoración macroscópica, se observó que de los 6 conejos con NTP central, cinco

tuvieron lodo biliar y uno presentó litiasis vesicular. El grupo Portal presentó lodo biliar en tres conejos. El grupo Testigo no mostro cambios en el aspecto del líquido biliar. (Fig. 24-26).

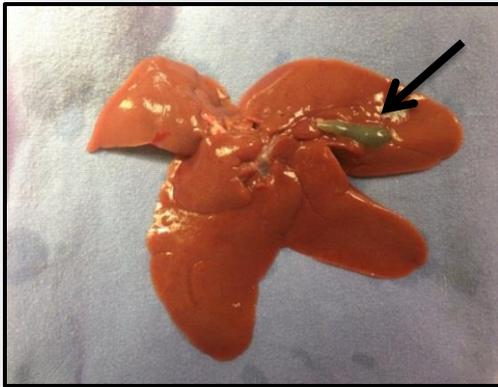


Fig. 24. Vesícula del gpo. Testigo.
Tamaño y líquido biliar normal

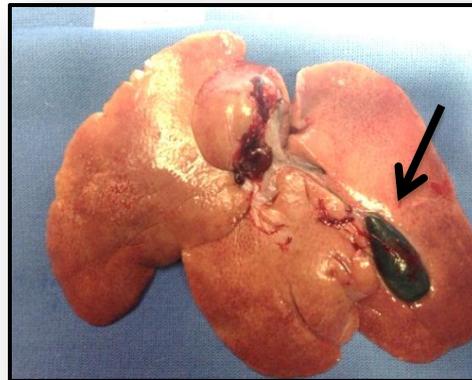


Fig. 25. Vesícula del gpo. Central.
Dilatada, con lodo biliar y lito en su interior.



Fig. 26. Vesícula del gpo. Portal.
Dilatada con lodo biliar

Reporte histopatológico de los hígados

Inflamación. En relación a la inflamación observada en las biopsias, se observó que el grupo control presentó en el 100% (6 conejos) patrón inflamatorio. En el grupo experimental se observó en 5 conejos. Para el grupo testigo 2 conejos.

Granulomas. Se demostró la presencia de granulomas en 3 conejos del grupo control, y en 2 conejos del grupo experimental.

Necrosis. 5 conejos del grupo control mostraron necrosis, así como 4 conejos del grupo experimental. Al analizar el grado de necrosis observamos en la prueba exacta de Fisher que el grupo que recibió NPT por vía central (grupo control) mostró mayor daño, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.028$). No se presentaron datos de necrosis en el grupo sham ni en el grupo testigo.

Proliferación ductal. Solamente 1 conejo presentó proliferación, siendo este del grupo experimental.

Fibrosis portal. Un conejo del grupo testigo presentó fibrosis. Ningún conejo de los grupos sometidos a evento quirúrgico la presentó.

Degeneración hidrópica. 5 conejos del grupo experimental presentaron este tipo de degeneración, 4 del grupo control y ninguno de los demás grupos.

Degeneración grasa. Únicamente un conejo presentó este tipo de degeneración, el cual es del grupo control. **(Cuadros 2 y 3).**

CASO	INFLAMACIÓN	NECROSIS FOCAL	PROLIFERACIÓN DUCTAL	FIBROSIS PORTAL	DEGENERACIÓN HIDROPICA	DEGENERACIÓN GRASA	GRUPO
1	1	0	0	0	0	0	testigo
2	0	0	0	0	0	0	testigo
3	1	0	0	1	0	0	testigo
4	0	0	0	0	0	0	testigo
17	0	0	0	0	0	0	testigo
18	0	0	0	0	0	0	testigo
5	1	0	0	0	1	0	experimental
6	1	2	0	0	1	0	experimental
7	2 granulomas	3 submasiva	1	0	1	0	experimental
8	2 granulomas	1	0	0	1	0	experimental
9	2	2	0	0	1	0	experimental
16	0	0	0	0	0	0	experimental
10	1	2	0	0	0	0	control
11	2 granulomas	2 confluyente	0	0	1	0	control
12	1	2	0	0	1	0	control
13	2 granulomas	2	0	0	2	1	control
14	2 granulomas	1	0	0	1	0	control
15	1	0	0	0	0	0	control

Cuadro 2. Comparación de muestras patológicas en relación a inflamación, necrosis, proliferación, fibrosis y degeneración

Inflamación: ausente 0, leve 1, moderada 2, severa 3.

Necrosis focal: ausente 0, leve 1, moderada 2, severa 3.

Proliferación ductal; ausente 0, (2 a 3) 1, (3 a 5), 2, (mayor a 5)

Fibrosis portal: ausente 0, leve 1, moderada 2, severa 3.

Degeneración hidrópica: ausente 0, 25% 1, 25-50% 2, mayor 50% 3.

Degeneración grasa: ausente 0, 25% 1, 25-50% 2, mayor 50% 3.

GRUPO	INFLAMACIÓN	GRANULOMAS	NECROSIS FOCAL	PROLIFERACIÓN DUCTAL	FIBROSIS PORTAL	DEGENERACIÓN HIDRÓPICA	DEGENERACIÓN GRASA
CENTRAL	9	3	9	0	0	5	1
PORTAL	8	2	6	1	0	5	0
TESTIGO	2	0	0	0	1	0	0

Cuadro 3. Suma de los grados de lesión por grupo. Los grupos *Sham* y Testigo se juntaron por no mostrar diferencias.

Reporte histopatológico de las vesículas biliares.

Todos los grupos mostraron a la valoración microscópica aspecto normal.

Otros datos de necropsias

Se revisaron el resto de los órganos intrabdominales e intratorácicos y no se detectaron cambios macroscópicos en ninguno de ellos. No se les realizó estudio microscópico.

Discusión

El hallazgo más importante de este trabajo es que, en el tiempo estudiado, se demostró que es posible mantener a los conejos con adecuada nutrición en cualquiera de las modalidades de alimentación. Los aportes nutricionales parenterales que se utilizaron en los especímenes fueron los recomendados por Loff y cols. (15). Es interesante mencionar que los animales no perdieron peso, lo que ilustra que estuvieron bien nutridos. Así mismo fue evidente que el tipo de nutrición determinó muy claramente el aspecto macroscópico de los hígados, con mayor palidez en los que recibieron NPT central aunque con una distribución diferente al comparar los dos tipos de abordaje parenteral. También se observaron más cambios en la valoración histopatológica cuando se usó cualquier vía de nutrición parenteral, con un grado de necrosis más severo con la vía central comparada con la portal.

En este estudio se valoraron los cambios séricos e histopatológicos a los 11 días, ya que en estudios previos de animales sometidos a NPT se observó que desde los 10 días ya existen variaciones significativas (15, 34), aunque algunos cambios como la esteatosis hepática solo se han descrito después de los 21 días. Por lo que es posible que no se hayan observado más alteraciones entre los grupos por el corto periodo de estudio. Las variables utilizadas para valorar el daño hepático, son las reportadas por Loff y cols. (15), quienes consideran que es suficiente para determinar daño al parénquima, sin embargo consideramos que en un futuro sería importante determinar otros valores como las bilirrubinas, glicemia, colesterol y triglicéridos.

Fue relevante el aumento en la AST y ALT que presentó un conejo del grupo control con NPT central, ya que no presentaba datos clínicos o manifestaciones de algún proceso agregado que pudiera condicionar dicho aumento. Si bien los conejos tienen algunas diferencias fisiológicas con el humano, consideramos al igual que otros autores que este modelo para evaluar la vía de administración de NPT proporciona información relevante.

Conclusiones

El uso de nutrición parenteral en el conejo por 11 días genera cambios macroscópicos hepáticos evidentes que no se traducen en pérdida de peso o alteraciones enzimáticas. Sin embargo la vía de administración central genera cambios inflamatorios más severos que la portal. Se requiere evaluar en nuevos modelos que particularmente incluyan tiempos más prolongados. El diseño de nuevos estudios experimentales y clínicos permitirá explicar los resultados obtenidos en esta investigación, antes de su aplicación clínica.

V. Referencias

- (1) Montejo J, Urgelés J. Nutrición parenteral central y periférica. En: Cervera M, Urgelés J. Nutrición parenteral central o periférica 1ª ed. Fresenius Kabi España; 2007 pp.3-5.
- (2) Ukleja A, Romano M. Complications of parenteral nutrition. Gastroenterol Clin N Am 2007;36:23-46.
- (3) Costa S, Maggio L, Sindico P. Preterm small for gestational age infants are not at higher risk for parenteral nutrition-associated cholestasis. J Pediatr 2010;156:575-579.
- (4) Serrano M, Sousa J. Soporte nutricional en la hepatopatía crónica y trasplante hepático. Nutr Clin Med 2008;2:109-127.
- (5) Pérez de la Cruz A. Historia de la alimentación parenteral; primera lección Jesús Culebras. Nutr Hosp 2010;25:695-699.
- (6) Castro M, Márquez M, Villagómez OA. Actualidades en nutrición parenteral. Rev Esp Med Quir 2009;14:27-36.
- (7) Suba W. Nutritional support, associated cholestasis. N Engl J Med 1997;336:41-48.
- (8) Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K. Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the european society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition(ESPGHAN) and the european society for clinical nutritionand metabolism (ESPEN), supported by the european. Society of paediatric research (ESPR). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:1-4.
- (9) Larrondo H, León D, Pérez H. Nutrición parenteral en el paciente crítico. Acta Médica 2003;11:26-37.
- (10) Gil del Castillo M, Noguera J, Martínez P. Determinación de selenio: importancia y medición. AEFA 2005;3:21-30.
- (11) Raftogianis R, Franklin M, Galinsky R. The depression of hepatic drug conjugation reactions in rats after lipid-free total parenteral nutrition administered via the portal vein. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1995;19:303-309.
- (12) Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition: epidemiology. Nutrition 1998;14:153-157.
- (13) Moreno JM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. Nutr Hosp 2008;23:25-33.

- (14) Das J, Cosentino C, Levy MF. Early hepatobiliary dysfunction during total parenteral nutrition: an experimental study. *J Pediatr Surg* 1993;28:14-8.
- (15) Loff S, Waag K, Kränzlin B. Long-term total parenteral nutrition-induced hepatobiliary dysfunction in a rabbit model. *J Pediatr Surg* 1998;33:694-699.
- (16) Teitelbaum DH, Imad F, Btaiche IF, Coran AG. Nutritional support in the pediatric surgical patient. En: Coran AG, Adzick NS, Krummel TM, Laberge JM, Shamberger RC, Calamone AA, eds. *Pediatric Surgery*. 7ª ed. Philadelphia, Elsevier Saunders; 2012. pp. 179-199.
- (17) Moreno J, Villares P, Gomis M. Complicaciones hepáticas asociadas a nutrición parenteral de corta duración en niños. *An Esp Pediatr* 1999;51:22-26.
- (18) Duraffourd C, De Vadder F, Goncalves D, Delaere F. Mu opioid receptors and dietary protein stimulate a gut brain circuitry limiting food intake. *Cell* 2012;150:377-388.
- (19) Cascales M. Anatomía hepática. Sistema celular y vascular. En: Cascales M. *Bases celulares y moleculares de la regeneración hepática*. 1ª ed: Instituto de España; 2008 pp.11-33.
- (20) Oda M, Yokomori H, Han JY. Regulatory mechanisms of hepatic microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc* 2003;29:167-182.
- (21) Fairman R, Crosby L, Stein P. Prehepatic total parenteral nutrition in the chair-adapted Primate. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1983;7:237-243.
- (22) Santana S, Barreto J, Martínez C. Evaluación nutricional. *Acta médica* 2003;11: 26-37.
- (23) Guglielmi FW, Regano N, Mazzuoli S. Cholestasis induced by total parenteral nutrition. *Clin Liver Dis* 2008;12:97-110.
- (24) Rouassant S, González G. Enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral. *Med UNAB* 2005;8:26-29.
- (25) Sano Y, Hermsen JL, Kang W. Parenteral nutrition maintains pulmonary IgA antibody transport capacity, but not active transport, following injury. *Am J Surg* 2009; 198:105-109.
- (26) Martínez C, Laborda L, Virgili N. Complicaciones hepatobiliares asociadas a la nutrición parenteral domiciliaria. *Nutr Hosp* 2011;26:579-588.
- (27) Moran J, Leal M, Espín T. Cambios en la composición de la grasa y en la histomorfología hepáticas tras NPT, con y sin intestino ultra-corto. *Nutr Hosp* 2011; 26:107-115.
- (28) Eipel C, Abschagen K, Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial

buffer response revisited. World J Gastroenterol 2010;28:6046-6057

- (29) Kaufma S, Pehlivanova M, Fennelly ER. Predicting liver failure in parenteral nutrition-dependent short bowel syndrome of infancy. J Pediatr 2010;156:580-585.
- (30) Tapia C, Rodríguez J, Alvarez E. Complicaciones de la nutrición parenteral en el recién nacido. Bol Med Hosp Infant Méx 1997;54:323-330.
- (31) Pérez J, Martínez P, López J. Nutrición artificial en las unidades de cuidados intensivos pediátricos. An Pediatr 2005;62:105-112.
- (32) Rangel S, Calkins C, Cowles R. Parenteral nutrition associated cholestasis; an american pediatric surgical association outcomes and clinical trials committee systematic review. J Pediatr Surg 2012;47:225-240.
- (33) Tapia C, Guerrero M, Aguilar A, Mendoza G, Gómez L. Factores asociados a complicaciones del uso de nutrición parenteral en recién nacidos prematuros. Rev Invest Clin 2013; 65:116-129.
- (34) Morán JM, Leal A, Espín M, Amaya J, Correa M, Saenz J. Changes in the fat composition and histomorphology of the liver in TPN, with and without ultra-short bowel. Nutr Hosp 2011;26:107-115.

VI. ANEXOS

ANEXO 1: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES (meses)

ACTIVIDADES /MES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
MONTAJE DEL MODELO	X	X	X									
EXPERIMENTOS Y SEGUIMIENTO				X	X	X	X					
ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO						X	X	X	X			
ANÁLISIS DE DATOS								X	X	X	X	
ELABORACIÓN DE ESCRITO											X	X

ANEXO 2: SALIDAS de Sigma Stat W v3.5

PESO ENTRE GRUPOS 0 DIAS

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 10:51:52 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Normality Test: Passed (P = 0.322)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.958)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
PESO 0 AD	6	0	2.142	0.254	0.104
PESO 0 PO	6	0	2.200	0.228	0.0931
PESO 0 SH	6	0	2.300	0.202	0.0827

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.0769	0.0385	0.733	0.497
Residual	15	0.787	0.0525		
Total	17	0.864			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.497).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.049

The power of the performed test (0.049) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

PESO ENTRE GRUPOS 5 DIAS

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 10:52:40 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Normality Test: Passed (P = 0.631)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.854)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
PESO 5 AD	6	0	2.150	0.266	0.109
PESO 5 PO	6	0	2.258	0.250	0.102
PESO 5 SH	6	0	2.333	0.250	0.102

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.102	0.0510	0.780	0.476
Residual	15	0.980	0.0654		
Total	17	1.082			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.476).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.049

The power of the performed test (0.049) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

PESO ENTRE GRUPOS 11 DIAS

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 10:53:21 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Normality Test: Passed (P = 0.769)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.211)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
PESO 11 AD	6	0	2.142	0.398	0.162
PESO 11 PO	6	0	2.200	0.210	0.0856
PESO 11 SH	6	0	2.375	0.410	0.167

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.177	0.0885	0.717	0.504
Residual	15	1.851	0.123		
Total	17	2.028			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.504).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.049

The power of the performed test (0.049) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

TALLA ENTRE GPOS DIA 0

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 10:54:43 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Normality Test: Passed (P = 0.225)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.392)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
TA 0 AD	6	0	41.000	2.757	1.125
TA 0 PO	6	0	42.500	1.761	0.719
TA 0 SH	6	0	44.333	4.844	1.978

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	33.444	16.722	1.468	0.262
Residual	15	170.833	11.389		
Total	17	204.278			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.262).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.109

The power of the performed test (0.109) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

TALLA ENTRE DIA 5

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 10:56:36 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Normality Test: Passed (P = 0.592)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.272)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
TA 5 AD	6	0	41.617	2.542	1.038
TA 5 PO	6	0	42.783	1.686	0.688
TA 5 SH	6	0	44.300	4.488	1.832

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	21.723	10.862	1.107	0.356
Residual	15	147.217	9.814		
Total	17	168.940			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.356).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.062

The power of the performed test (0.062) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

TALLA ENTRE GRUPOS DIA 11

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 10:57:03 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB**Normality Test:** Passed (P = 0.859)**Equal Variance Test:** Passed (P = 0.099)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
TA 11 AD	6	0	42.333	2.401	0.980
TA 11 PO	6	0	43.150	1.411	0.576
TA 11 SH	6	0	44.083	3.470	1.417

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	9.201	4.601	0.697	0.513
Residual	15	98.997	6.600		
Total	17	108.198			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.513).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.049

The power of the performed test (0.049) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

TGO ENTRE GRUPOS DIA 0

Jueves, Enero 16, 2014, 10:57:33 a.m.

One Way Analysis of Variance**Data source:** Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB**Normality Test:** Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Jueves, Enero 16, 2014, 10:57:33 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Group	N	Missing	Median	25%	75%
TGO 0 AD	6	0	70.000	63.000	78.600
TGO 0 PO	6	0	62.500	43.000	90.000
TGO 0 SH	6	0	54.500	46.000	58.000

H = 5.558 with 2 degrees of freedom. (P = 0.062)

The differences in the median values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.062)

TGO ENTRE GRUPOS DIA 5

Jueves, Enero 16, 2014, 10:58:17 a.m.

One Way Analysis of Variance**Data source:** Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB**Normality Test:** Passed (P = 0.161)**Equal Variance Test:** Passed (P = 0.495)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
TGO 5 AD	6	0	67.333	10.652	4.349
TGO 5 PO	6	0	58.667	14.976	6.114
TGO 5 SH	6	0	43.800	7.756	3.166

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	1699.893	849.947	6.408	0.010
Residual	15	1989.467	132.631		
Total	17	3689.360			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.010).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.766

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Holm-Sidak method):
Overall significance level = 0.05

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
TGO 5 AD vs. TGO 5 SH	23.533	3.539	0.00297	0.017	Yes
TGO 5 PO vs. TGO 5 SH	14.867	2.236	0.0410	0.025	No
TGO 5 AD vs. TGO 5 PO	8.667	1.303	0.212	0.050	No

TGO ENTRE GRUPOS DIA 5

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 10:58:17 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Normality Test: Passed (P = 0.161)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.495)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
TGO 5 AD	6	0	67.333	10.652	4.349
TGO 5 PO	6	0	58.667	14.976	6.114
TGO 5 SH	6	0	43.800	7.756	3.166

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	1699.893	849.947	6.408	0.010
Residual	15	1989.467	132.631		
Total	17	3689.360			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.010).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.766

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Holm-Sidak method):
Overall significance level = 0.05

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
TGO 5 AD vs. TGO 5 SH	23.533	3.539	0.00297	0.017	Yes
TGO 5 PO vs. TGO 5 SH	14.867	2.236	0.0410	0.025	No
TGO 5 AD vs. TGO 5 PO	8.667	1.303	0.212	0.050	No

TGO ENTRE GRUPOS DIA 11

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 10:59:51 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Jueves, Enero 16, 2014, 10:59:51 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Group	N	Missing	Median	25%	75%
TGO 11 AD	6	0	76.000	70.000	91.000
TGO 11 PO	6	0	62.600	51.000	88.000
TGO 11 SH	6	0	39.000	32.000	52.200

H = 6.789 with 2 degrees of freedom. (P = 0.034)

The differences in the median values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.034)

To isolate the group or groups that differ from the others use a multiple comparison procedure.

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparison	Diff of Ranks	q	P<0.05
TGO 11 AD vs TGO 11 SH	47.500	3.632	Yes
TGO 11 AD vs TGO 11 PO	17.000	1.300	No
TGO 11 PO vs TGO 11 SH	30.500	2.332	No

Note: The multiple comparisons on ranks do not include an adjustment for ties.

TGP ENTRE GRUPOS DIA 0

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 11:00:47 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB
Normality Test: Passed (P = 0.460)
Equal Variance Test: Passed (P = 0.571)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
TGP 0 AD	6	0	38.800	17.408	7.107
TGP 0 PO	6	0	35.833	12.319	5.029
TGP 0 SH	6	0	47.833	16.497	6.735

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	468.804	234.402	0.967	0.403
Residual	15	3634.867	242.324		
Total	17	4103.671			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.403).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.049

The power of the performed test (0.049) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

TGP ENTRE GRUPOS DIA 5

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 11:01:21 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB
Normality Test: Passed (P = 0.604)
Equal Variance Test: Passed (P = 0.807)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
TGP 5 AD	6	0	40.000	16.050	6.552
TGP 5 PO	6	0	31.667	12.727	5.196
TGP 5 SH	6	0	36.333	12.517	5.110

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	209.333	104.667	0.545	0.591
Residual	15	2881.167	192.078		
Total	17	3090.500			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.591).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.049

The power of the performed test (0.049) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

TGP ENTRE GRUPOS DIA 11

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 11:02:15 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB
Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Jueves, Enero 16, 2014, 11:02:15 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Group	N	Missing	Median	25%	75%
-------	---	---------	--------	-----	-----

TGP 11 AD	6	0	36.600	29.000	50.000
TGP 11 PO	6	0	31.000	25.000	34.000
TGP 11 SH	6	0	26.500	23.000	40.500

H = 1.453 with 2 degrees of freedom. (P = 0.484)

The differences in the median values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.484)

ALBUMINA ENTRE GRUPOS DIA 0

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 11:02:53 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Normality Test: Passed (P = 0.669)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.858)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
ALB 0 AD	6	0	4.300	0.825	0.337
ALB 0 PO	6	0	3.700	0.639	0.261
ALB 0 SH	6	0	3.500	0.883	0.361

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	2.080	1.040	1.670	0.221
Residual	15	9.340	0.623		
Total	17	11.420			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.221).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.138

The power of the performed test (0.138) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

ALBUMINA ENTRE GRUPOS DIA 5

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 11:03:20 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Normality Test: Passed (P = 0.178)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.831)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
ALB 5 AD	6	0	4.000	0.447	0.183
ALB 5 PO	6	0	3.733	0.539	0.220
ALB 5 SH	6	0	3.483	0.591	0.241

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.801	0.401	1.430	0.270
Residual	15	4.202	0.280		
Total	17	5.003			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.270).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.104

The power of the performed test (0.104) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

ALBUMINA ENTRE GRUPOS DIA 11

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 11:03:46 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Normality Test: Passed (P = 0.143)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.993)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
ALB 11 AD	6	0	3.683	0.725	0.296
ALB 11 PO	6	0	4.017	0.685	0.280
ALB 11 SH	6	0	4.000	0.626	0.256

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.423	0.212	0.458	0.641
Residual	15	6.937	0.462		
Total	17	7.360			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.641).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.049

The power of the performed test (0.049) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

PESO GRUPO CENTRAL

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 11:04:29 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Normality Test: Passed (P = 0.643)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.175)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
PESO 0 AD	6	0	2.142	0.254	0.104
PESO 5 AD	6	0	2.150	0.266	0.109
PESO 11 AD	6	0	2.142	0.398	0.162

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.000278	0.000139	0.00142	0.999
Residual	15	1.469	0.0979		
Total	17	1.469			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.999).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.049

The power of the performed test (0.049) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

PESO GRUPO PORTA

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 11:05:55 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Normality Test: Passed (P = 0.418)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.933)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
PESO 0 PO	6	0	2.200	0.228	0.0931
PESO 5 PO	6	0	2.258	0.250	0.102
PESO 11 PO	6	0	2.200	0.210	0.0856

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.0136	0.00681	0.129	0.880
Residual	15	0.792	0.0528		
Total	17	0.806			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.880).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.049

The power of the performed test (0.049) is below the desired power of 0.800. Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

PESO GRUPO SHAM

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 11:06:26 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Normality Test: Passed (P = 0.389)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.303)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
PESO 0 SH	6	0	2.300	0.202	0.0827
PESO 5 SH	6	0	2.333	0.250	0.102
PESO 11 SH	6	0	2.375	0.410	0.167

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.0169	0.00847	0.0936	0.911
Residual	15	1.357	0.0905		
Total	17	1.374			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.911).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.049

The power of the performed test (0.049) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

TALLA GRUPO CENTRAL

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 11:06:57 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Normality Test: Passed (P = 0.211)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.940)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
TA 0 AD	6	0	41.000	2.757	1.125
TA 5 AD	6	0	41.617	2.542	1.038
TA 11 AD	6	0	42.333	2.401	0.980

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	5.343	2.672	0.404	0.675
Residual	15	99.142	6.609		
Total	17	104.485			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.675).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.049

The power of the performed test (0.049) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

TALLA GRUPO PORTAL

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 11:07:28 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Normality Test: Passed (P = 0.220)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.996)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
TA 0 PO	6	0	42.500	1.761	0.719
TA 5 PO	6	0	42.783	1.686	0.688
TA 11 PO	6	0	43.150	1.411	0.576

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	1.274	0.637	0.241	0.789
Residual	15	39.663	2.644		
Total	17	40.938			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.789).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.049

The power of the performed test (0.049) is below the desired power of 0.800. Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

TALLA GRUPO CONTROL

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 11:08:00 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB
Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Jueves, Enero 16, 2014, 11:08:00 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Group	N	Missing	Median	25%	75%
TA 0 SH	6	0	42.000	41.000	50.000
TA 5 SH	6	0	42.000	41.000	50.000
TA 11 SH	6	0	43.500	41.000	47.000

H = 0.0268 with 2 degrees of freedom. (P = 0.987)

The differences in the median values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.987)

TGO GRUPO CENTRAL

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 11:08:41 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB
Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Jueves, Enero 16, 2014, 11:08:41 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Group	N	Missing	Median	25%	75%
TGO 0 AD	6	0	70.000	63.000	78.600
TGO 5 AD	6	0	67.500	56.000	78.000
TGO 11 AD	6	0	76.000	70.000	91.000

H = 1.678 with 2 degrees of freedom. (P = 0.432)

The differences in the median values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.432)

TGO GRUPO PORTA

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 11:09:23 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB
Normality Test: Passed (P = 0.061)
Equal Variance Test: Passed (P = 0.179)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
TGO 0 PO	6	0	73.000	46.502	18.984

TGO 5 PO	6	0	58.667	14.976	6.114
TGO 11 PO	6	0	66.367	19.438	7.936

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	617.471	308.736	0.335	0.721
Residual	15	13822.567	921.504		
Total	17	14440.038			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.721).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.049

The power of the performed test (0.049) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

TGO GRUPO CONTROL

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 11:10:27 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Normality Test: Passed (P = 0.389)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.476)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
TGO 0 SH	6	0	51.167	9.683	3.953
TGO 5 SH	6	0	43.800	7.756	3.166
TGO 11 SH	6	0	43.700	16.141	6.590

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	220.058	110.029	0.796	0.469
Residual	15	2072.333	138.156		
Total	17	2292.391			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.469).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.049

The power of the performed test (0.049) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

TGP GRUPO CENTRAL

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 11:11:04 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Jueves, Enero 16, 2014, 11:11:04 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Group	N	Missing	Median	25%	75%
TGP 0 AD	6	0	36.500	22.800	53.000
TGP 5 AD	6	0	47.500	25.000	52.000
TGP 11 AD	6	0	36.600	29.000	50.000

H = 0.0381 with 2 degrees of freedom. (P = 0.981)

The differences in the median values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.981)

TGP GRUPO PORTAL

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 11:11:34 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Normality Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Jueves, Enero 16, 2014, 11:11:34 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Group	N	Missing	Median	25%	75%
TGP 0 PO	6	0	31.500	28.000	46.000
TGP 5 PO	6	0	26.750	25.000	34.500
TGP 11 PO	6	0	31.000	25.000	34.000

H = 0.555 with 2 degrees of freedom. (P = 0.757)

The differences in the median values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.757)

TGP GRUPO CONTROL

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 11:12:10 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Normality Test: Passed (P = 0.488)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.895)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
TGP 0 SH	6	0	47.833	16.497	6.735
TGP 5 SH	6	0	36.333	12.517	5.110
TGP 11 SH	6	0	31.750	12.049	4.919

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	823.861	411.931	2.153	0.151
Residual	15	2870.042	191.336		
Total	17	3693.903			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.151).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.208

The power of the performed test (0.208) is below the desired power of 0.800. Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

ALBUMINA GRUPO CENTRAL

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 11:13:11 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Normality Test: Passed (P = 0.202)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.719)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
ALB 0 AD	6	0	4.300	0.825	0.337
ALB 5 AD	6	0	4.000	0.447	0.183
ALB 11 AD	6	0	3.683	0.725	0.296

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	1.141	0.571	1.218	0.324
Residual	15	7.028	0.469		
Total	17	8.169			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.324).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.076

The power of the performed test (0.076) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

ALBUMINA GRUPO PORTAL

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 11:13:54 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Normality Test: Passed (P = 0.119)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.858)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
ALB 0 PO	6	0	3.700	0.639	0.261
ALB 5 PO	6	0	3.733	0.539	0.220
ALB 11 PO	6	0	4.017	0.685	0.280

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.363	0.182	0.466	0.636
Residual	15	5.842	0.389		
Total	17	6.205			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.636).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.049

The power of the performed test (0.049) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

ALBUMINA GRUPO CONTROL

One Way Analysis of Variance

Jueves, Enero 16, 2014, 11:14:30 a.m.

Data source: Data 1 in ESTAD NUTRPAR.SNB

Normality Test: Passed (P = 0.272)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.748)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
ALB 0 SH	6	0	3.500	0.883	0.361
ALB 5 SH	6	0	3.483	0.591	0.241
ALB 11 SH	6	0	4.000	0.626	0.256

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	1.034	0.517	1.020	0.384
Residual	15	7.608	0.507		
Total	17	8.643			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.384).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.052

The power of the performed test (0.052) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

Anexo 3: Salidas STATA/SE 9.2 (StataCorp.,College Station TX. USA)

**DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS EN EL GRADO DE INFLAMACIÓN
CHI CUADRADA O EXACTA DE FISHER**

	Grupo				Total
	INF	AD	PO		
0	0	1	4	5	
	0.00	20.00	80.00	100.00	
	0.00	16.67	66.67	27.78	
1	3	2	2	7	
	42.86	28.57	28.57	100.00	
	50.00	33.33	33.33	38.89	
2	3	3	0	6	
	50.00	50.00	0.00	100.00	
	50.00	50.00	0.00	33.33	
Total	6	6	6	18	
	33.33	33.33	33.33	100.00	
	100.00	100.00	100.00	100.00	

Pearson chi2(4) = 8.4857 Pr = 0.075
Fisher's exact = 0.090

**DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS EN LA FORMACIÓN DE GRANULOMAS
CHI CUADRADA O EXACTA DE FISHER**

	Grupo				Total
	GRAN	AD	PO		
0	3	4	6	13	
	23.08	30.77	46.15	100.00	
	50.00	66.67	100.00	72.22	
1	3	2	0	5	
	60.00	40.00	0.00	100.00	
	50.00	33.33	0.00	27.78	
Total	6	6	6	18	
	33.33	33.33	33.33	100.00	
	100.00	100.00	100.00	100.00	

Pearson chi2(2) = 3.8769 Pr = 0.144
Fisher's exact = 0.275

**DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS EN EL GRADO DE NECROSIS
CHI CUADRADA O EXACTA DE FISHER**

	Grupo				Total
	NECR	AD	PO		
0	1	2	6	9	
	11.11	22.22	66.67	100.00	
	16.67	33.33	100.00	50.00	
1	1	2	0	3	
	33.33	66.67	0.00	100.00	
	16.67	33.33	0.00	16.67	
2	4	2	0	6	
	66.67	33.33	0.00	100.00	
	66.67	33.33	0.00	33.33	
Total	6	6	6	18	
	33.33	33.33	33.33	100.00	
	100.00	100.00	100.00	100.00	

Pearson chi2(4) = 10.6667 Pr = 0.031
Fisher's exact = 0.028

**DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS EN LA PROLIFERACIÓN DUCTAL
CHI CUADRADA O EXACTA DE FISHER**

	Grupo				Total
	PR DUC	AD	PO		
0	6	5	6	17	

	35.29	29.41	35.29	100.00
	100.00	83.33	100.00	94.44
1	0	1	0	1
	0.00	100.00	0.00	100.00
	0.00	16.67	0.00	5.56
Total	6	6	6	18
	33.33	33.33	33.33	100.00
	100.00	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(2) = 2.1176 Pr = 0.347
Fisher's exact = 1.000

DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS EN EL GRADO DE FIBROSIS PORTAL CHI CUADRADA O EXACTA DE FISHER

	Grupo			Total
FIBR AD	AD	PO	SH	
0	6	6	5	17
	35.29	35.29	29.41	100.00
	100.00	100.00	83.33	94.44
1	0	0	1	1
	0.00	0.00	100.00	100.00
	0.00	0.00	16.67	5.56
Total	6	6	6	18
	33.33	33.33	33.33	100.00
	100.00	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(2) = 2.1176 Pr = 0.347
Fisher's exact = 1.000

DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS EN LA PRESENCIA DE DEGENERACIÓN HIDROPICA. CHI CUADRADA O EXACTA DE FISHER

	Grupo			Total
DEGH	AD	PO	SH	
0	2	2	6	10
	20.00	20.00	60.00	100.00
	33.33	33.33	100.00	55.56
1	3	3	0	6
	50.00	50.00	0.00	100.00
	50.00	50.00	0.00	33.33
2	1	1	0	2
	50.00	50.00	0.00	100.00
	16.67	16.67	0.00	11.11
Total	6	6	6	18
	33.33	33.33	33.33	100.00
	100.00	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(4) = 7.2000 Pr = 0.126
Fisher's exact = 0.074

DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS EN LA PRESENCIA DE DEGENERACIÓN GRASA. CHI CUADRADA O EXACTA DE FISHER

	Grupo			Total
DEGG	AD	PO	SH	
0	5	6	6	17
	29.41	35.29	35.29	100.00
	83.33	100.00	100.00	94.44
1	1	0	0	1
	100.00	0.00	0.00	100.00
	16.67	0.00	0.00	5.56
Total	6	6	6	18
	33.33	33.33	33.33	100.00
	100.00	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(2) = 2.1176 Pr = 0.347
Fisher's exact = 1.000

