

Metabolismo en el ayuno y la agresión. Su papel en el desarrollo de la desnutrición relacionada con la enfermedad

Abelardo García de Lorenzo y Mateos¹ y José Antonio Rodríguez Montes²

¹Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ²Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Resumen

El organismo humano sano dispone de mecanismos de adaptación que le permiten subsistir sin acceso a nutrientes exógenos durante largos periodos de tiempo. Estos mecanismos son secuenciales y se caracterizan por puesta en marcha de sistemas de producción de glucosa continuados por generación de cuerpos cetónicos, entre otros. Estas modificaciones se plantean en un contexto hormonal “de ahorro o hipometabolismo” y caracterizado por bajos niveles de hormonas anabólicas (insulina) y sin una respuesta excesiva de las hormonas catabólicas. De cualquier forma, en el contexto de un paciente portador de patología aguda, la situación cambia de forma radical y la respuesta de “gasto desmesurado o catabólica/hipermetabólica” supera con creces a la respuesta hipometabólica. En el estrés nos encontramos con puesta en marcha de diversos mecanismos como las hormonas contrarreguladoras, las interleucinas catabólicas, el bloqueo de los receptores, la vía de la ubiquitina-proteasoma, el mTOR... todos ellos dirigidos a la consecución de energía y substratos para potenciar la curación. Ahora bien, suele ser una respuesta redundante, excesiva y parcialmente descontrolada en la que el individuo pierde substratos y reservas de forma rápida, lo que aumenta la morbimortalidad. Ello hace que en aras de una mejor eficiencia debemos tener en mente el abordaje terapéutico, precoz y dirigido a objetivos con soporte nutricional (o nutrometabólico) especializado.

(*Nutr Hosp Supl.* 2013;6(1):1-9)

Palabras clave: Ayuno. Estrés. Respuesta metabólica. Soporte nutricional especializado.

METABOLISM IN FASTING AND INJURY. ITS ROLE IN THE DEVELOPMENT OF DISEASE-RELATED MALNUTRITION

Abstract

The healthy human body has adaptation mechanism allowing survival without having access to exogenous nutrients for prolonged periods of time. These mechanisms are sequential and are characterized by the onset of glucose-producing systems followed by the generation of ketonic bodies, among others. These modifications are set up in the hormonal context of “saving or hypometabolism”, which is characterized by low anabolic hormones (insulin) levels without an excessive response of catabolic hormones. In any case, in the context of a patient suffering from an acute pathology, the situation dramatically changes and the response of “excessive waste or catabolic / hypermetabolic” response largely surpasses the hypometabolic response. During a stressful condition, several mechanisms are put in place such as contrarregulatory hormones, catabolic interleukins, mTOR, receptors blockade, the ubiquitin-proteasome route, etc., all of them aimed at providing energy and substrates to enhance healing. However, it generally is a redundant, excessive, and partially uncontrolled response in which the subject rapidly losses substrates and reserves, which increases the morbimortality. Therefore, in order to improve the efficiency, we should keep in mind an early therapeutic approach aimed at providing specialized nutritional support (or nutrimental).

(*Nutr Hosp Supl.* 2013;6(1):1-9)

Key words: Fasting. Stress. Metabolic response. Specialized nutritional support.

Abreviaturas

AA: Aminoácidos.
AAR: Aminoácidos de cadena ramificada.
Arg: Arginina.

CARS: Síndrome de Respuesta Contrainflamatoria.
Gln: Glutamina.
IGF-1: Factor de crecimiento insulínico tipo 1.
IL-1: Interleucina tipo 1.
LPA: Lesión aguda pulmonar.
SDMO: Síndrome de Disfunción Multi Orgánica.
SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo.
SFMO: Síndrome de Fracaso Multi Orgánico.
SRIS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.
TNF: Factor de necrosis tumoral.

Correspondencia: Abelardo García de Lorenzo y Mateos.
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Universitario La Paz.
Madrid. España.
E-mail: agdl@telefonica.net

Tabla I
Modificaciones endocrinometabólicas

	Ayuno		Estrés
Gasto energético basal	↓		↑
Temperatura corporal	↓		↑
Respuesta hormonal			
• Eje somatotro	IGF-1 ↓ GH ↑		IGF-1 ↓ GH ↑
• Eje tireotropo	T ₃ ↓ rT ₃ ↑ TSH y T ₄ normal		T ₃ ↓ rT ₃ ↑ TSH y T ₄ normal
• Eje gonadotropo	Testosterona ↓		Testosterona ↓
• Eje suprarrenal	Cortisol ↑ CRH normal o ↓		Cortisol ↑↑ CRH ↑
• Glucagón	↑		↑↑
• Catecolaminas	Normal o ↓		↑
Respuesta metabólica			
• Proteólisis muscular	Ayuno precoz ↑	Ayuno prolongado ↓	De forma mantenida ↑↑↑
• Gluconeogénesis	↑		↑↑
• Cetogénesis	↑		↑↑
• Glucemia	↓		↑
• Excreta nitrógeno ureico	↓		↑

Introducción

El ayuno simple (marasmo) implica el cese total o parcial de la ingesta calórica. Los humanos estamos bien adaptados a periodos cortos o largos de ayuno al liberar los depósitos endógenos de grasas y proteínas. En general, el proceso de adaptación que se presenta durante el ayuno se centra en una disminución del gasto energético y en la reducción de las pérdidas de proteínas corporales. Ahora bien, el ayuno complicado (kwashiorkor) implica inflamación mediada por citocinas y hormonas y se asocia a aumento de la permeabilidad vascular¹. Por el contrario, la situación de agresión implica un gasto energético exagerado y un uso indiscriminado de substratos; situación que podemos definir de hiper-metabolismo y de hiper-catabolismo (tabla I).

Metabolismo en la situación de ayuno (fig. 1)

Ayuno de corta duración

Durante el ayuno de corta duración la disminución en la secreción de insulina conlleva estimulación de la glucogénesis y de la lipólisis lo que resulta en movilización de los depósitos grasos (fig. 2A). La hidrólisis de los triglicéridos produce ácidos grasos que son transportados, ligados a proteínas, a los órganos que como el corazón, cerebro y músculo esquelético son capaces de emplear esta fuente de energía. Se mantienen los niveles de glucemia en razón de una gluconeólisis incrementada, y ello es de gran importancia debido a que en los ayunos de corta duración tanto el cerebro como los eritrocitos son completamente

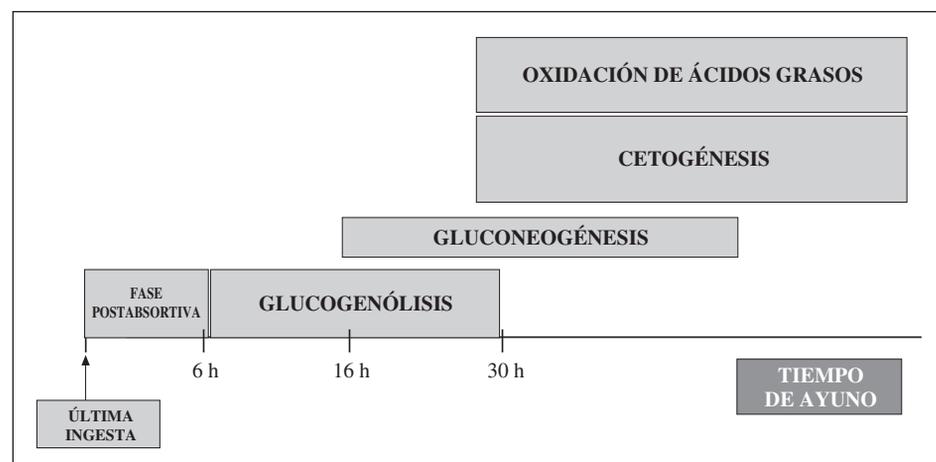


Fig. 1.—Sucesión de vías metabólicas que se activan en el ayuno.

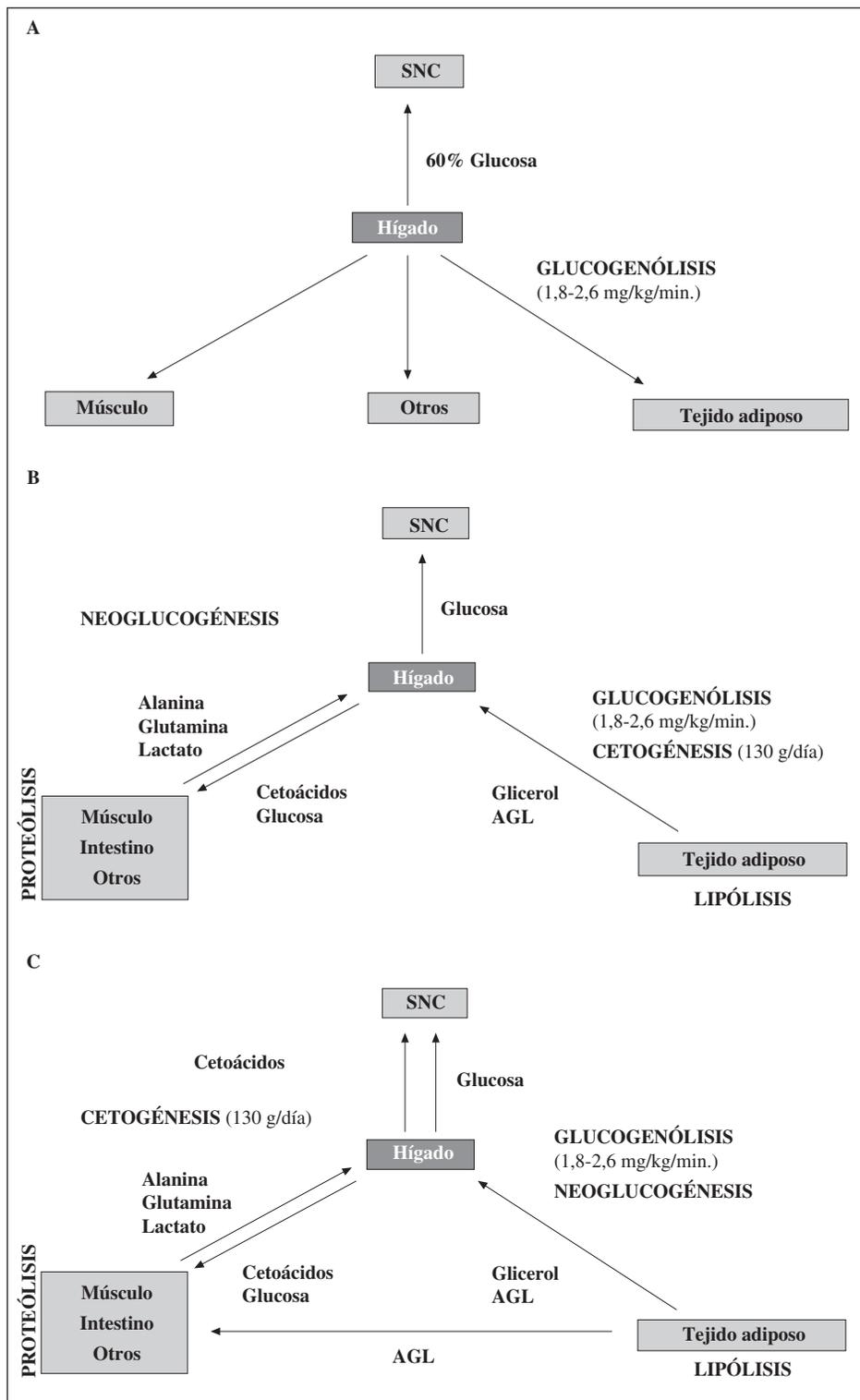


Fig. 2.—A) Ayuno breve (< 24 h); B) Ayuno 24-48 h; C) Ayuno prolongado.

dependientes de la glucosa. Esta vía metabólica se pone en marcha a nivel hepático desde las primeras 10-12 horas de ayuno como complemento de la gluconeogénesis y la suplanta en su totalidad una vez pasado el primer día de ayuno, de forma que mantiene el aporte de los hidratos de carbono requeridos a nivel cerebral, estimado en unos 150 gramos de glucosa al

día (con necesidades iguales durante los periodos nocturno y de vigilia).

Recientemente se ha referido la siguiente secuencia de eventos: El ayuno disminuye los niveles de glucemia; las neuronas sensibles a la glucosa responden activando las neuronas simpáticas; la nor-epinefrina, liberada en el estómago, estimula la secreción de grelina;

finalmente, la grelina libera hormona de crecimiento, la cual mantiene los niveles plasmáticos de glucosa².

Los tres substratos fundamentales para la producción hepática de glucosa son:

- Glicerol, generado por la hidrólisis de los triglicéridos junto con los ácidos libres por acción de la lipasa hormonosensible del adipocito.
- Aminoácidos liberados por las proteínas tisulares.
- Lactato liberado del músculo a través de la glicólisis anaerobia (ciclo de Cori).

Ayuno de media y larga duración

La estimulación de la gluconeogénesis se expresa con un balance nitrogenado importantemente negativo, considerándose que —durante los primeros 5 días de ayuno— aproximadamente 75 gramos de proteínas (300 gramos de músculo húmedo) pueden ser diariamente catabolizadas. De seguirse en esta tónica, el autocanibalismo afectaría a órganos que cumplen importantes funciones vitales³. Para evitar esa posibilidad se ponen en marcha mecanismos de adaptación que permiten disminuir el consumo de proteínas y mantener las reservas necesarias para subsistir durante el ayuno prolongado⁴ (fig. 2B).

Cuando el ayuno supera las tres semanas, se ha objetivado un descenso en la excreta del nitrógeno ureico, reflejo de una disminución de la gluconeogénesis y por tanto del catabolismo proteico: tras 2 semanas de ayuno se pasa a pérdidas más razonables de proteínas (unos 20-30 gramos al día). Este hecho implica un descenso de los niveles de glucosa plasmática que en esta fase de ayuno prolongado es sintetizada también por el riñón. La proteólisis se reduce al mínimo necesario para producir el amonio suficiente para eliminar por orina el exceso de cuerpos cetónicos⁵.

Como resultado de la beta-oxidación favorecida de los ácidos grasos se producen importantes cantidades de cuerpos cetónicos. Si el ayuno persiste el cerebro cambia el uso de glucosa al de cuerpos cetónicos (50-75% de la energía requerida). En este contexto cabe destacar que la reducción del metabolismo de los hidratos de carbono produce un déficit de oxalacetato (necesario para introducir los cuerpos cetónicos en el ciclo de Krebs), Por lo tanto, la utilización periférica de cuerpos cetónicos disminuye y su nivel plasmático se eleva hasta el punto que atraviesan la barrera hematoencefálica y son empleados por el cerebro como fuente de energía. Otras células (como los hematíes) que no pueden nutrirse a partir de cuerpos cetónicos lo hacen a través de la glucólisis anaerobia. Por otra parte, en el músculo esquelético los cuerpos cetónicos son sustituidos por ácidos grasos libres como fuente de energía principal.

El ambiente biológico de ayuno provoca un cociente glucagón/insulina elevado, que facilita la movilización de ácidos grasos libres hacia el hígado, siendo un estímulo suficiente para formar cuerpos cetónicos. Se calcula que tanto durante la fase de ayuno precoz como

durante la fase de ayuno prolongado, el 30 % de los ácidos grasos libres liberados del tejido adiposo son convertidos en el hígado a cuerpos cetónicos (fig. 2C).

En conclusión: El empleo de fuentes energéticas endógenas durante el ayuno (aporte de 2/3 de los requerimientos energéticos normales en voluntarios jóvenes y sanos) condiciona importantes cambios en la composición corporal con pérdidas de 23% del peso, 71% de la masa grasa y 24% de la masa celular corporal. Una de nuestras preocupaciones, desde el punto de vista terapéutico, debe de ser el prevenir (y tratar si hace al caso) el posible desarrollo de un Síndrome de Realimentación⁶.

Metabolismo en la situación de agresión

Ante cualquier agresión el organismo pone en marcha una respuesta inflamatoria, mediada por factores humorales y celulares, que tiende a limitar el proceso y a conseguir la curación. En algunos casos, ya sea por la intensidad o duración de la noxa, ya por una inadecuada respuesta del huésped secundaria a polimorfismos genéticos, malnutrición u otras causas, se produce un estado de hiperactivación de las células inflamatorias, con liberación de células inmaduras y activación de monocitos y macrófagos, que liberan poderosos mediadores proinflamatorios e inducen un estado de inflamación sistémica generalizada o SRIS.

Numerosos procesos pueden dar lugar a esta respuesta inflamatoria (sepsis, traumatismos, quemaduras, pancreatitis, etc) con activación de los sistemas leucocitarios, endoteliales, de la coagulación y de la respuesta neuroendocrina, lo que genera un complejo entramado de mediadores (ubiquitina-proteasoma, citocinas, moléculas de adhesión y factores de crecimiento, entre otros)⁷ (tabla II).

Clínicamente, la respuesta se caracteriza por inflamación, anorexia, inmovilidad, aumento en la permeabilidad vascular que condiciona la aparición de edema, vasodilatación que se acompaña de hipotensión, taquicardia e incremento del gasto cardiaco.

Años ha, la Conferencia de Consenso entre el *American College of Chest Physicians* y la *Society of Critical Care Medicine* definió tanto el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) como el de Fallo/Disfunción Multi-Orgánico (SFMO/SDMO):

- Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica o SRIS: Respuesta inflamatoria sistémica a agresiones graves. Se caracteriza por dos o más de los siguientes signos⁽¹⁾:
- Temperatura > 38° C ó < 36° C.
- Frecuencia cardiaca > 90 latidos/minuto.
- Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/minuto o pCO₂ < 32 mm Hg.

⁽¹⁾ Hay que destacar que a nivel pronóstico de mortalidad no es igual en un SRIS de sólo 2 criterios (7%), que un SRIS de 3 criterios (10%) o de 4 criterios (17%).

Tabla II
Etiología y mecanismos de la respuesta metabólica al estrés

<i>Estrés Características</i>	<i>Puntos de referencia</i>
Simpatoadrenal	Adrenalina, noradrenalina
Hipotálamo-pituitario-adrenal	ACTH, cortisol
Inflamatorio	Ubiquitina-proteasoma, citocinas, receptores antagonistas de las citocinas, receptores solubles de las citocinas, proteínas de fase aguda, proteína C-reactiva, función de las células inmunes, activación de los marcadores de las células inmunes, tests funcionales de inmunidad
Infeccioso	Bacterias, virus y hongos, endotoxinas, sepsis
Oxidativo	Especies reactivas de oxígeno, NO, enzimas ex: superóxido dismutasa, nutrientes antioxidantes

- Leucocitos > 12.000/mm³ ó < 4.000/mm³ ó > 10% de formas inmaduras.

Por otra parte, tampoco se debe olvidar que la definición actual de SRIS lo valora como una forma maligna de inflamación intravascular o, lo que es igual, como una respuesta rápida y ampliada, controlada humoral y celularmente y desencadenada por la activación conjunta de fagocitos, macrófagos y células endoteliales. El SRIS se caracteriza por una excesiva activación de la cascada inmuno-inflamatoria y puede conducir a una situación de respuesta contrainflamatoria o CARS que se caracteriza por una reducción generalizada del

aporte de oxígeno, con depleción de ATP, lesión celular y muerte. La persistencia de una situación proinflamatoria sistémica (SRIS) o la aparición de CARS induce la aparición del síndrome de disfunción multi-sistémica (fig. 3).

Etiopatogenia y fisiopatología

La sepsis es responsable de casi el 50% de los cuadros de SRIS: La endotoxina, o lipopolisacárido de la pared bacteriana de los Gram-negativos, activa el receptor CD14 de la superficie de las células inflamatorias. Otros agentes bacterianos como el ácido lipoteicoico, los peptidoglicanos y el N-formil-L-metionil-L-leucil-fenilamina (fMLP) de los gram-positivos ejercen efectos similares sobre receptores específicos. Además de la endotoxina bacteriana, otras muchas sustancias (detritus celulares, mediadores, sustancias tumorales, venenos, etc..) pueden desencadenar la cascada inflamatoria⁸.

Se describen tres fases en el desarrollo del SRIS (fig. 3):

- En la fase I se liberan localmente citocinas que inducen la respuesta inflamatoria, reparan los tejidos y reclutan células del sistema retículoendotelial.
- En la fase II, se liberan citocinas a la circulación para aumentar la respuesta local. Se reclutan macrófagos y plaquetas y se generan factores de crecimiento. Aparece una respuesta de fase aguda, con disminución de los mediadores proinflamatorios y liberación de los antagonistas endógenos. Estos mediadores modulan la respuesta inflamatoria inicial. Esta situación se mantiene hasta completar la cicatrización, resolver la infección y restablecer la homeostasis (tabla III).

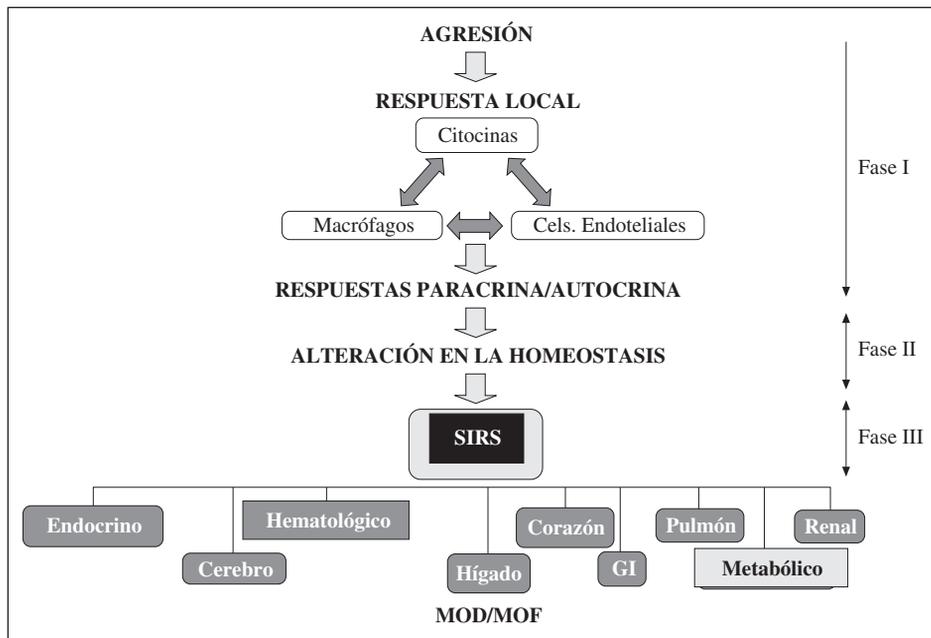


Fig. 3.—Secuencia de eventos. De la agresión al FMO.

Tabla III*Fin de la respuesta metabólica post-agresión*

- Contribuir con aminoácidos (hígado y lesiones locales).
- Aumento en los precursores de la neoglucogénesis hepática.
- Aporte de ácidos grasos como fuente energética.

Movilización de energía y sustratos, *desde la masa magra y los depósitos de grasa*, para hacer frente:
inflamación, función inmune y cicatrización

- Si la agresión es importante y/o se mantiene en el tiempo, aparece la fase III o de reacción sistémica masiva. Las citocinas activan numerosas cascadas humorales de mediadores inflamatorios que perpetúan la activación del sistema retículo-endotelial con pérdida de la integridad microcirculatoria y lesión en órganos diversos y distantes.

Algunos órganos son más sensibles a la inflamación: Los pulmones de los pacientes con LPA/SDRA muestran acúmulos leucocitarios en la microcirculación, lo que favorece su contacto con las moléculas de adhesión y la progresión de la lesión. El riñón es especialmente sensible a las modificaciones hemodinámicas. El tracto intestinal merece especial consideración debido a su enorme carga bacteriana y a su especial vascularización con arterias terminales y ello potencia una alterada permeabilidad y —quizás— una translocación aumentada. El cerebro responde en encefalopatía no solo ante el fracaso hepático sino ante la sepsis. La alteración en los parámetros de coagulación es un factor común de lesión. Y finalmente, el sistema metabólico y el inmune son diana ante el estrés

Patrón metabólico de la respuesta al estrés

En la tabla IV presentamos un estereotipo, dividido en diferentes apartados (gasto energético, hidratos de carbono ...) de las principales características de la respuesta a la agresión.

Debe de ser entendida como una imagen didáctica y se debe tener en cuenta que la situación de agresión aguda en individuo previamente sano, no tiene nada que ver a la que se objetiva en paciente crónico y/o malnutrido, y que esta última situación difiere claramente de la del paciente crítico crónicamente enfermo.

Alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono

La presencia de hiperglucemia y la resistencia a la insulina son características del síndrome post-agresivo. La hiperglucemia se atribuye a un aumento de la liberación hepática de esta hexosa, habiéndose demostrado aumento de glucogenólisis y de neoglucogénesis. En el SRIS, los aminoácidos, el pirúvico y el láctico son los

Tabla IV*Puntos claves en la respuesta metabólica al estrés/agresión*

- Aumento en el gasto energético.
- Elevada excreta urinaria de nitrógeno.
- Alterado patrón —plasmático y muscular— de AAs.
- Movilización de ácidos grasos y triglicéridos.
- Bajo HDL-colesterol.
- Alterado patrón plasmático de ácidos grasos.
- Moderada cetosis.
- Hiperglucemia con hiperinsulinemia.
- Acidosis láctica.
- Hipervolemia (Na-H₂O).
- Pérdidas urinarias de Zn, Mg, P y K.

principales sustratos de dicha neoglucogénesis. Se estima en un 50-60% el aumento de producción hepática de glucosa en las fases álgidas del proceso inflamatorio. Esta hiperglucemia coincide con un aumento de los niveles de insulinemia que alcanzan cifras 2-4 veces superiores a los normales. Esto es en parte debido a la existencia de una situación de mala utilización periférica de la glucosa, sobre todo a nivel del músculo y del tejido adiposo, a la que contribuye la resistencia a la insulina. En los procesos inflamatorios, esta resistencia se debería al fracaso de la captación periférica de glucosa, dependiente de la insulina, y correspondería a un fallo post-receptor que incluiría las alteraciones del movimiento intracelular del Glut-4 (proteína transportadora de glucosa regulada por insulina), en cuya disregulación intervendría directamente el TNF.

Recientemente se ha cuestionado los efectos deletéreos de la resistencia a la insulina, considerándose mas bien que pueden tener efectos beneficiosos sobre la supervivencia, debido a su efecto ahorrador de glucosa para diferentes propósitos biosintéticos como la producción de NADPH, nucleótidos en la vía de las pentosas fosfato y oxalacetato para la anaplerosis⁹. La intolerancia a la glucosa y la resistencia insulínica parecen depender del aumento del cortisol, aunque esta perturbación aumenta cuando están aumentadas las tres hormonas contrarreguladoras (cortisol, glucagón y catecolaminas). La insulina, la hormona del crecimiento (GH) y el factor de crecimiento *insulina-like* tipo 1 (IGF-1) pueden reducir el catabolismo proteico.

La hiperglucemia es muy constante en el síndrome inflamatorio. Su elevación está en relación con la intensidad de la agresión, por lo que está integrada junto con las pérdidas nitrogenadas, el nivel de láctico, el consumo de oxígeno, la resistencia a la insulina y la 3-metil histidina, en la clasificación de la intensidad de la agresión por niveles de estrés. Se relaciona débilmente con la mortalidad, no siendo buen marcador pronóstico, al influirse por numerosas patologías de base y por las medidas terapéuticas.

Alteraciones del metabolismo proteico

En la situación de inflamación, la excreción nitrogenada urinaria aumenta y aunque en la situación séptica raramente supera los 16-18 g N/d en el contexto del paciente politraumatizado puede alcanzar y superar los 50 g N/d. La captación de aminoácidos (AA) por el músculo queda inhibida y se incrementa la hepática para la neoglucogénesis por un lado y para la producción de reactantes de fase aguda hepáticos y reparación de las heridas por otra. Los suministradores de AA son por tanto los músculos, pero también —y esto es importante— el tejido conectivo y el intestino que no está estimulado. En la agresión, el 50% del N de los AA liberados por el músculo está suministrado por dos AA: glutamina y alanina. Para soportar las necesidades continuamente elevadas de glutamina es precisa la participación de AA de cadena ramificada (AAR) que se convierten en glutamina (Gln). Mientras que la alanina se va a convertir en el hepatocito en glucosa-6-P, la Gln va a constituirse en sustrato energético para las células del intestino delgado y grueso, preservando así la integridad de la pared y evitando la traslocación bacteriana. Además la Gln es fundamental en la sepsis para el funcionamiento de las células del sistema inmune y aquellas implicadas en la reparación de los tejidos, dado que se produce un incremento por parte de los linfocitos y macrófagos de sus necesidades como sustrato energético por oxidación parcial de la misma y a que aumentan tanto el número como la actividad de estas células.

El empleo de glutamina en la agresión parece ser de primordial interés ya que en ella disminuyen las concentraciones plasmáticas e intracelulares de este AA. Los principales órganos y células que están ávidos de Gln son el hígado, los linfocitos y macrófagos y las células de división rápida. Este fuerte descenso de la Gln puede alcanzar decrementos de hasta el 50%. En estas situaciones se invierten los papeles de algunos de los órganos dadores o receptores de Gln, así el riñón se transforma en dador mientras que el pulmón, sobre todo si se ha desarrollado un distrés respiratorio agudo, se convierte en receptor.

Otro AA de extraordinario interés en la agresión es la arginina (Arg). La arginina es un aminoácido condicionalmente indispensable pero habitualmente en pacientes críticos esa categoría pasa a ser de indispensable. Su actividad como factor acelerador en la cicatrización de heridas, sus efectos beneficiosos en la exfoliación nitrogenada, y el ser mediador de liberación de insulina, catecolaminas y somatostatina son bien conocidas. Pero aun existe una nueva faceta asimismo interesante con respecto a la Arg y es el descubrimiento de la formación de óxido nítrico en el curso del metabolismo de este AA en diferentes tipos de células: en el endotelio vascular, en células nerviosas y en leucocitos. El óxido nítrico solo puede ser originado a partir de la L-arginina y su tasa de producción es dependiente de la concentración de la misma,

siendo modulada a su vez por la arginina metilada como antagonista y por la inducción de la sintetasa del óxido nítrico mediada por el TNF y otras citocinas como la IL-1 y la IL-6. La actuación del óxido nítrico formado a partir de la Arg comporta acciones tan importantes como son la inhibición de la agregación plaquetaria, la regulación de la termogénesis, una clara acción vasodilatadora, así como agente citotóxico y citostático para diversos gérmenes y para células tumorales.

Alteraciones del metabolismo lipídico

En los pacientes con SRIS, sobre todo en aquéllos cuya etiología es la sepsis se comprueba la presencia de un patrón uniforme de elevación de triglicéridos, con descenso de colesterol total, HDL-colesterol y apolipoproteínas A y B, que tienden a normalizarse al desaparecer el cuadro inflamatorio. Los cambios en HDL-colesterol y apoproteínas se correlacionan con las variaciones de los niveles de albúmina, influyéndose por su salida al espacio extravascular. Carecen de valor pronóstico, no pudiendo ser utilizados como marcadores inflamatorios fiables.

El metabolismo de los triglicéridos se altera en presencia de TNF, IL-1 y lipopolisacáridos. El TNF bloquea la lipoproteinlipasa del adipocito, junto con la acetil-CoA carboxilasa y la sintetasa de ácidos grasos, y estimula la lipogénesis hepática. Todo ello conduce a la aparición de una hipertrigliceridemia que se acentúa en los pacientes con mala evolución, normalizándose en los casos que superan el cuadro inflamatorio. Aunque los pacientes en situación de fallo multiorgánico terminal presentan marcada hipertrigliceridemia, sus valores basales no presentan valor pronóstico.

El colesterol presenta valores bajos en los pacientes con SRIS. Se ha podido confirmar su valor pronóstico en pacientes sépticos y traumatizados (eminentemente las cifras de HDL-colesterol). Es un buen marcador negativo de la inflamación, aunque la presencia de hipercolesterolemia o de patología tiroidea previas pueden modificar sus valores.

Alteraciones en el gasto energético

Los pacientes agredidos son, por definición, hipermetabólicos y se estima el aumento medio en el gasto energético entre un 20-50% sobre el gasto metabólico basal (exceptuando el paciente quemado crítico, que aumenta entre el 75-150%). Según nuestra experiencia con calorimetría indirecta ventilatoria, podemos estimar con acierto las necesidades energéticas totales de la mayor parte de los pacientes en situación de agresión, sea esta séptica o traumática¹⁰, si multiplicamos el valor resultante de su ecuación de Harris y Benedict por un solo factor (de agresión) de 1,2 o 1,3.

En lo que respecta al patrón de oxidación de sustratos es importante destacar que mientras que la oxidación cuantitativa de las proteínas (que no la cualitativa) es prácticamente invariable para agresiones graves independientemente de su etiología y se estima en el 20-25% del gasto total energético, el patrón de oxidación de sustratos no proteicos está claramente relacionado con la etiología de la agresión, siendo preferencial la oxidación de grasas sobre la de hidratos de carbono en la situación traumática, mientras que en la séptica ésta oxidación entre lípidos e hidratos de carbono está en equilibrio.

Prevención y opciones terapéuticas

La gravedad del SRIS, su posibilidad evolutiva hacia disfunciones orgánicas que ensombrecen el pronóstico y, la ausencia de un tratamiento específico de probada eficacia aconsejan extremar las medidas profilácticas. Estas consisten en una rápida estabilización hemodinámica, el tratamiento temprano de las lesiones (fracturas, esfacelos, secuestros, abscesos, etc.), el soporte nutro-metabólico y la profilaxis de las complicaciones infecciosas. Al margen de estas medidas generales, es fundamental el diagnóstico precoz de disfunciones orgánicas y la puesta en marcha de medidas que limiten su fracaso. La LPA y/o el SDRA suelen ser las más tempranas. Su detección y un adecuado manejo de la oxigenoterapia y de la ventilación mecánica resultan primordiales evitando, entre otros problemas, el del biotrauma asociado a ventilación mecánica. El fracaso renal es otra de las primeras complicaciones y debe de ser prevenido y tratado inicialmente; el control de las situaciones prerrenales de riesgo y una monitorización de los niveles de fármacos nefrotóxicos resulta esencial.

En cuanto al tratamiento farmacológico del cuadro inflamatorio propiamente dicho, es todavía objeto de numerosas controversias:

- Se debe tener en mente la presencia de insuficiencia adrenal oculta y aportar esteroides según protocolo.
- Otras medidas importantes son el control metabólico (glucemia no superior a 140 mg/dl) e iniciar lo antes posible un soporte nutricional adecuado; se recomienda intentar una nutrición enteral precoz y la utilización de dietas con farmaconutrientes (glutamina, arginina, antioxidantes, ácidos grasos omega-3...) que contribuyan a restablecer el funcionalismo de la barrera intestinal sin alterar la respuesta inmunológica (lípidos con relación $\omega 3/\omega 6$ adecuada). Las altas dosis de ácido linoléico de algunos soportes nutricionales parenterales pueden modificar negativamente la respuesta inmunológica por lo que se recomienda su sustitución parcial por ácido gamma-linolénico y ácido docosa-hexaenoico.

- La antitrombina III, el glucagón, la naloxona, las inmunoglobulinas, la heparina y el trasylol no han demostrado fehacientemente su eficacia.
- Los lazaroides, los captadores de radicales libres y las diferentes terapéuticas antioxidantes son objeto de investigación en estos cuadros.
- Algunos fármacos de uso habitual en pacientes críticos pueden modificar la respuesta inflamatoria. Los AINEs y los bloqueantes H_2 son inmunosupresores, al igual que la morfina. El propofol reduce la liberación de IL-8 inducida por las endotoxinas. La dopamina inhibe la liberación de prolactina y contribuye a la anergia del paciente crítico.

En los últimos años existen diversas líneas de investigación para modular la respuesta inflamatoria. Con el fin de retirar mediadores inflamatorios en las fases iniciales de DMO se están aplicando técnicas de depuración extracorpórea, fundamentalmente la hemodiafiltración veno-venosa continua, pero la capacidad de depuración de mediadores por estas técnicas es cuestionable¹¹. También se realizan ensayos clínicos, de base inmunológica, utilizando anticuerpos monoclonales frente a las endotoxinas y antagonistas de los mediadores inflamatorios (y de sus receptores) del TNF α y de la IL-1. El bloqueo de la síntesis del óxido nítrico intercelular, como mediador final, se encuentra en fase de experimentación. Finalmente algunos estudios, todavía en fase de diseño, plantean un abordaje terapéutico múltiple tras una valoración del estado inflamatorio real del paciente, con antioxidantes y varios mediadores antiinflamatorios (IL-1ra, IL-10, IL-13 y factor bactericida incrementador de la permeabilidad) en los casos de SRIS, frente al uso de γ -interferón y factores estimulantes de granulocitos en los pacientes con CARS.

Indicaciones generales del soporte nutricional en la situación de agresión

Según las recomendaciones de la ASPEN de 1993 (revisadas en 1999 por la National Guideline Clearinghouse y actualizadas —junto a la SCCM¹²— en 2009), así como a las guías del Grupo de Trabajo en Metabolismo y Nutrición de la SEMICYUC-SENPE de 2011¹³ para el soporte nutricional de los pacientes críticamente enfermos:

1. Se debe realizar una valoración nutricional precoz en todo paciente crítico, agredido y/o séptico. La evaluación nutricional debe incluir consideraciones sobre la situación premórbida (enfermedad hepática, abuso de alcohol, fracaso renal, insuficiencia cardíaca, neoplasia, obesidad y malnutrición geriátrica (*Grado de Recomendación A*)).

2. Los requerimientos nutricionales deben de ser calculados empleando estándares aceptados o por mensuración (calorimetría indirecta). En pacientes no obesos los requerimientos energéticos diarios deben suponer 20-30 kcal/kg, aunque se recomienda el empleo de ecuaciones predictivas. Los hidratos de carbono deben aportarse a una dosis de hasta 4 mg/kg.min recomendándose el aporte de insulina para mantener una glucemia menor de 180 mg/dl (B).
3. El abordaje enteral debe realizarse lo antes posible, tanto en el acto quirúrgico por acceso directo como por vía nasointestinal. La atonía gástrica secundaria a sepsis puede limitar el uso de la alimentación intragástrica directa. En los pacientes hemodinámicamente inestables, con disminución del flujo esplácnico, es posible que la alimentación enteral deba de ser limitada. La alimentación intragástrica debe de ser cuidadosamente monitorizada para evitar altos residuos gástricos y la broncoaspiración (B).
4. Se debe administrar alimentación parenteral cuando no se puede obtener un abordaje enteral, cuando la alimentación enteral no cubre los requerimientos nutricionales, o cuando la alimentación enteral está contraindicada. El empleo precoz de la vía parenteral asegura el aporte adecuado de proteínas, grasa, hidratos de carbono y electrolitos. La transición a nutrición enteral debe realizarse tan pronto como mejore la tolerancia gastrointestinal o cuando se obtenga un abordaje enteral (C); por nuestra parte consideramos que el concepto de nutrición disociada puede llegar a ser altamente eficaz desde el punto de vista nutrometabólico.
5. No se cree que la alimentación intravenosa beneficie a un paciente que puede ser capaz de tolerar la nutrición enteral a los 6-7 días del inicio de la enfermedad o que presente una agresión de no gran importancia (C).
6. Los aminoácidos glutamina y arginina están recomendados en el trauma y en paciente quemado crítico (B) así como en el paciente quirúrgico no-séptico (A), respectivamente. Otros nutrientes específicos (ácidos grasos) como el EPA y GLA junto con antioxidantes tienen beneficio terapéutico en la LPA y el SDRA (A).
7. Debemos estar atentos y ser especialmente cuidadosos en los pacientes críticos crónicos¹⁴.

Para finalizar, debemos habituarnos a manejar algunos conceptos nuevos:

- Substratos como farmaconutrientes (nutraceúticos). Dosis farmacológicas.
- Econutrición (pre y probiosis).
- Aporte de los antioxidantes incluidos en las vitaminas, minerales, péptidos y glutatión para modular/reducir la lesión por radicales libres y la peroxidación lipídica.
- Las hormonas anabólicas y los betabloqueantes.
- La fibra (soluble), los ácidos grasos de cadena corta y los fructooligosacáridos.

Referencias

1. Luque P, Celaya S. Respuesta metabólica al ayuno y la agresión. En: Celaya S (ed). Tratado de Nutrición Artificial. Tomo I. Libros Princeps. Aula Médica. Madrid. 1998: 97-107.
2. Goldstein JL, Zhao TJ, Li RL et al. Surviving starvation: essential role of the ghrelin-growth hormone axis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2011; 76: 121-7.
3. Myers MG, Olson DP. Central nervous system control of metabolism. *Nature* 2012; 491: 357-63.
4. González Navarro I, Palma S, García Luna PP. Adaptaciones metabólicas al ayuno y al estrés. En: Gil A (ed). Tratado de Nutrición. Tomo IV. Nutrición Clínica. Editorial Panamericana. 2010: 53-73.
5. Saini A, Al-Shanti N, Stewart CE. Waste management – cytokines, growth factors and caquexia. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17: 475-86.
6. Mehana HM, Moledina J, TRavis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent it. *BMJ* 2008; 336: 1495-8.
7. Soeters P, Grimble RF. Dangers, and benefits of the cytokine mediated response to injury and infection. *Clin Nutr* 2009; 28: 583-96.
8. Fundamental Critical Care Support. Fourth edition. Zimmerman JL (ed). Society Critical Care Medicine. Illinois. 2007.
9. Soeters M, Soeters PB. The evolutionary benefit of insulin resistance. *Clin Nutr* 2012; 31: 1002-7.
10. García de Lorenzo A, Rodríguez Montes JA: Nutrición artificial en el paciente politraumatizado. En: Celaya S (ed). Tratado de Nutrición Artificial. Tomo II. Libros Princeps. Aula Médica. Madrid. 1998: 459-67.
11. Rhodes A, Bennett ED. Early goal-directed therapy: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32(S): 448-50.
12. Martindale RG, McClave SA, Vanek VW et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Executive Summary. *Crit Care Med* 2009; 37: 1757-73.
13. Bonet A, Márquez JA, Serón C, GTMN-SEMICYUC. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE: macronutrient and micronutrient requirements. *Nutr Hosp* 2011; 26 (S2): 16-20.
14. Schulman RC, Mechanick JL. Metabolic and nutrition support in the chronic critical illness syndrome. *Respir Care* 2012; 57: 958-77.