



Nutrición Hospitalaria

ISSN: 0212-1611

nutricion@grupoaran.com

Sociedad Española de Nutrición

Parenteral y Enteral

España

García de Lorenzo y Mateos, Abelardo
Séptima Lección Jesús Culebras. Respuesta inflamatoria sistémica y disfunción/fracaso
multiorgánico tras una agresión: implicaciones metabólicas
Nutrición Hospitalaria, vol. 34, núm. 1, 2017, pp. 244-250
Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral
Madrid, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309249952035>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



Artículo Especial

Séptima Lección Jesús Culebras. Respuesta inflamatoria sistémica y disfunción/ fracaso multiorgánico tras una agresión: implicaciones metabólicas¹

Seventh Jesús Culebras Lecture. Systemic inflammatory response and multi organic dysfunction/ failure following aggression: metabolic implications

Abelardo García de Lorenzo y Mateos

Hospital Universitario La Paz-Carlos III. Instituto de Investigación Hospital La Paz (IdiPAZ). Universidad Autónoma de Madrid. Fundación SENPE. Madrid

Resumen

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. 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 (citocinas, moléculas de adhesión y factores de crecimiento, entre otros). 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. Por otro lado, la respuesta metabólica al estrés forma parte de ese mecanismo de adaptación, que el organismo genera para sobrevivir a la enfermedad aguda aumentando el aporte de sustratos energéticos a los tejidos vitales. Como resultado de esa compleja respuesta metabólica, el control de la utilización de los sustratos energéticos está solo parcialmente regulado por su disponibilidad, debido a que al estar alterados los mecanismos de producción energética, el organismo busca sustratos alternativos.

Palabras clave:

Respuesta proinflamatoria sistémica. Síndrome de respuesta compensatoria antiinflamatoria. Sistema de recirculación molecular absorbente. Síndrome de inflamación persistente, inmunosupresión y catabolismo. Disfunción y fracaso multiorgánico. Agresión. Metabolismo.

Abstract

Following any aggression, the body starts an inflammatory response, mediated by humoral and cellular factors, intended to limit the process and eventually to heal. In some cases, either due to the intensity or the duration of the aggression or due to an inadequate response of the host, secondary to genetic polymorphisms, malnutrition or other causes, a state of hyper activation of inflammatory cells is originated, with liberation of immature cells and activation of monocytes and macrophages, which liberate very powerful pro inflammatory mediators that induce a state of generalized systemic inflammation. Many processes may originate this inflammatory response, (sepsis, trauma, burns, pancreatitis, etc.) with activation of leukocyte, endothelial, coagulation and neuroendocrine response systems, generating a complex of mediators (cytokines, adhesion molecules, growth factors, etc.). Clinically, the response is characterized by inflammation, anorexia, stillness, increase of vascular permeability, factors that originate edema and vasodilatation, which is followed by hypotension, tachycardia and increased cardiac output. On the other hand, the metabolic response to stress is part of the mechanism of adaptation, generated by the organism in order to survive the acute disease by means of increasing energetic substrates to vital tissues. As a result of this complex metabolic response, the control of substrate utilization is only partially regulated because, being impaired the mechanisms of energy supply, the organism seeks alternative substrates.

Key words:

Systemic proinflammatory response. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. Molecular adsorbents recirculation system. Persistent systematic inflammatory response syndrome. Multiorganic failure. Injury. Metabolism.

Recibido: 01/01/2017
Aceptado: 01/01/2017

¹Galardonado con el Premio Séptima Lección Jesús Culebras, SENPE 2016. Conferencia dictada en el XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE). Barcelona, 5-7 de mayo de 2016.

García de Lorenzo y Mateos A. Séptima Lección Jesús Culebras. Respuesta inflamatoria sistémica y disfunción/fracaso multiorgánico tras una agresión: implicaciones metabólicas. Nutr Hosp 2017;34: 244-250

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.1001>

Correspondencia:

Abelardo García de Lorenzo y Mateos. Hospital Universitario La Paz-Carlos III. Instituto de Investigación Hospital La Paz (IdiPAZ). Universidad Autónoma de Madrid. Fundación SENPE. Madrid
e-mail: agd@telefonica.net

Señor presidente, miembros de la Junta Directiva, socios de la Sociedad Española de Nutrición parenteral y Enteral (SENPE), congresistas, amigas y amigos:

Con gran honor y satisfacción dictaré esta Séptima Lección que lleva el nombre de Jesús Culebras. Jesús Culebras, aquí presente y muy conocido por todos ustedes, ha sido un personaje crucial para la implantación y el desarrollo de la nutrición artificial en España. Sus líneas de investigación han versado fundamentalmente sobre temas de metabolismo y nutrición artificial. Me refiero a temas de gran calado: Comunidades Europeas (EUROPAN, entre otros), Proyectos FIS y de la Junta de Castilla y León, Sociedades Científicas, etc., eso le ha llevado a ser profesor titular vinculado a la Universidad Autónoma de Madrid y a ser recibido como académico de número por las Reales Academias de Medicina y Cirugía de Asturias y de Valladolid. Cabe destacar que en esta última su discurso de bienvenida versó sobre la figura del profesor Moore.

Jesús Culebras ha ocupado puestos de responsabilidad en órganos directivos de estructuras y sociedades científicas internacionales de mayor rango, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN), Surgical Infection Society of Europe (SIS-E) de la que fue presidente en 2012 (1), Federación Latinoamericana de Nutrición Parenteral y Enteral (FELANPE), y en los comités editoriales de las revistas internacionales de mayor impacto de nutrición: *Nutrition*, *JPEN*, *Clinical Nutrition*, *Nutrición y Obesidad*, *Journal of Clinical Nutrition and Gastroenterology*, *Revista Brasileña de Nutrición*, y varias revistas iberoamericanas y españolas. Culebras es miembro del Consejo Editorial Iberoamericano. También ha sido o es miembro de comités editoriales de revistas de cirugía y medicina, *Cirugía Española*, *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, *Revista Iberoamericana de Cirugía*, etc. Finalmente, ha recibido más de una docena de premios de sociedades científicas, entre ellos de la Real Academia Nacional de Medicina y del Ateneo Médico Leonés, del que posteriormente fue su presidente, en 1982.

Jesús Culebras ha impulsado la investigación en España en temas de metabolismo y nutrición artificial creando una sociedad científica en 1977, la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE), de la que es presidente de honor, amén de ser secretario de la Fundación de la SENPE. Con el paso del tiempo, SENPE se ha convertido en la sociedad de referencia para las personas interesadas en el soporte nutrometabólico y forma parte de la Sociedad Europea de Nutrición Parenteral y Enteral (ESPEN).

En 1979 fundó el *Boletín* de la SENPE, que posteriormente se transformaría en la revista *Nutrición Hospitalaria*. *Nutrición Hospitalaria* ha publicado 33 volúmenes y aparece en Index Medicus y Medline además de en muchas otras bases electrónicas—EMBASE (Excerpta Medica), Chemical Abstracts, CINAHL, Cocharane plus, EBSCO, Índice Médico Español, preIBECS, IBECS, SENIOR, Redalyc, Scielo, Cancerlit, Toxline, Aidsline y Health Planning Administration—. Cuando, años ha, y después de mucho batallar consiguió el ansiado factor de impacto (FI) para *Nutrición Hospitalaria* (2), la SENPE premió sus logros con la creación del Premio Jesús Culebras. A día de hoy este premio es el principal galardón de nuestra sociedad.

Nutrición Hospitalaria estuvo bajo su dirección hasta 2015 (3) y es en el momento actual la revista de más amplia difusión en español de todas las que se dedican a nutrición. Jesús Culebras, en su afán de contribuir a la difusión de la ciencia española y la defensa del idioma castellano como vehículo científico, ha extendido sus esfuerzos a Iberoamérica y en noviembre de 2005 propició la Declaración de Montevideo (4) para la promoción de las sociedades y las revistas dedicadas a la nutrición en castellano.

Pocas personas pueden mostrarse tan orgullosos como el profesor Culebras de haber tenido una vida rica en experiencias tan complejas como crear y mantener activas a lo largo de toda una vida una sociedad científica multiprofesional y una revista donde se vierte una cantidad ingente de conocimiento de diferentes países y de variadas especialidades. ¡Nuestra enhorabuena!

INTRODUCCIÓN Y DEFINICIONES

La respuesta proinflamatoria sistémica (SRIS) se define como una forma maligna de inflamación intravascular y/o como una respuesta rápida y ampliada, controlada humoral y celularmente (complemento, citocinas, coagulación, medidores lipídicos, moléculas de adhesión, óxido nítrico [NO], etc.) y desencadenada por la activación conjunta de fagocitos, macrófagos y células endoteliales “ante una agresión aguda y grave”. El SRIS se caracteriza por una excesiva activación de la cascada inmunoinflamatoria y puede conducir a una reducción generalizada del aporte de oxígeno, depleción del adenosín trifosfato (ATP), lesión celular y muerte. La persistencia de una situación proinflamatoria sistémica induce la aparición del síndrome de disfunción multisistémica (5).

La definición objetiva del SRIS se caracteriza por dos o más de los siguientes datos (2): temperatura $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$; frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto; frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/minuto p $\text{pCO}_2 < 32$ mmHg; leucocitos $> 12\ 000/\text{mm}^3$ o $< 4.000/\text{mm}^3$ o $> 10\%$ de formas inmaduras.

Por otra parte, definimos las situaciones de disfunción y fracaso multiorgánico (disfunción multiorgánica-fracaso multiorgánico) [DMO-FMO] como la presencia de alteraciones agudas en diferentes órganos y sistemas de un paciente, de forma que la homeostasis no pueda ser mantenida sin intervención. Su escala de valoración se denomina *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) y se considera que existe disfunción de órgano o sistema si el *score* o puntuación individual es < 3 , y fracaso de órgano o sistema si el *score* individual ≥ 3 . Por otra parte, a la hora de interpretar los datos obtenidos de la puntuación SOFA se debe tener en cuenta que un SOFA total > 15 tiene una mortalidad $> 90\%$, y que el fracaso de 3 o más órganos (o sistemas) definidos por un *score* ≥ 3 conlleva una mortalidad superior al 80% (6).

El síndrome de FMO incluye una serie de disfunciones o fallos de órganos, en cadena, que suelen iniciarse por el distrés respiratorio agudo (SDRA) y constituye un cuadro de alta mortalidad (entre el 26% y el 98% de los pacientes), dependiendo del número de órganos afectados, de la gravedad de la afectación y de la duración de esta.

Actualmente se reconocen dos patrones de disfunción multiorgánica secundarios al SRIS. Una respuesta inflamatoria descontrolada se sigue al cabo de 24 a 72 horas de una insuficiencia respiratoria aguda. La lesión pulmonar aguda (LAP) o el SDRA suelen indicar la transición del SRIS a la disfunción multisistémica (DMO).

De ese punto arrancan los dos tipos de DMO:

- En traumatizados y quemados, LAP/DMO se suele acompañar de encefalopatía y de trastornos hematológicos (anemia, leucopenia, trombocitopenia y coagulación vascular diseminada [CID]) a la que se añaden fallos gastrointestinales (hemorragia digestiva, íleo, pancreatitis o colecistitis alitiásica). Los fallos hepático y renal suelen aparecer de forma tardía e indican situación preterminal.
- El segundo patrón aparece preferentemente en pacientes sépticos o que han desarrollado cuadro de *shock*. En estos casos, la aparición de DMO es más temprana y, tras la aparición del SDRA, suelen presentarse el fracaso renal y la disfunción hepática.

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 inflamatoria.

Se describen tres fases en el desarrollo del SRIS:

- En la fase I se liberan localmente citocinas que inducen la respuesta inflamatoria, reparan los tejidos y reclutan células del sistema reticuloendotelial.
- 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.
- 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 reticuloendotelial 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 traslocación 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

PATRONES DE RESPUESTA A LA AGRESIÓN: SRIS, CARS Y MARS

La capacidad de regular la respuesta inflamatoria es de capital importancia para la supervivencia frente a la agresión. Un estado de sobreexcitación persistente de la respuesta proinflamatoria (SRIS) resulta insostenible y compromete la vida, provocando una cadena de disfunciones orgánicas múltiples. Por el contrario, la incapacidad para activar las células inflamatorias genera una hiporreactividad que induce indefensión y que clínicamente se manifiesta por neutropenia.

La respuesta proinflamatoria es solo parte de una respuesta dual. Está acoplada a una respuesta antiinflamatoria, que si resulta exagerada da lugar al síndrome de respuesta compensatoria antiinflamatoria (CARS). Algunos mediadores proinflamatorios, como las interleucinas que inducen el SRIS, pueden inhibir la actividad de las células B y T y del monocito/macrófago. Además, los mediadores inflamatorios pueden inhibir su propia síntesis y estimular la de sus agonistas. Estas respuestas pueden conducir a anergia e incrementar la susceptibilidad a las infecciones. Frente a la agresión puede existir una hiporreactividad que facilita el progreso infeccioso (CARS), una hiperreactividad (con SRIS incontrolado que conduce a la disfunción multisistémica) y una respuesta equilibrada entre SRIS y CARS (o síndrome de respuesta intermedia) denominado sistema de recirculación molecular absorbente (MARS). El CARS se define objetivamente por HLA-DR de los monocitos < 30% y capacidad disminuida de estos para producir citocinas inflamatorias como el TNF- α o la IL-6, y el MARS por parámetros del SRIS en un paciente con CARS.

El espectro de las consecuencias de estas respuestas combinadas se ha denominado CHAOS (acrónimo de *Cardiovascular shock, Homeostasis, Apoptosis, Organ dysfunction and immune Suppression*), sabiendo que en el SRIS predomina el *shock* cardiovascular, la apoptosis acelerada y la DMO, mientras que en el CARS domina la supresión inmunitaria y –lógicamente– en el MARS destaca la homeostasis.

Es importante conocer –tanto a nivel pronóstico como terapéutico– la situación inflamatoria del paciente (SRIS, CARS o MARS), ya que si predomina el primero serían útiles los antagonistas y antimediadores, pero si predomina el segundo se debería estimular el sistema inmune y buscar mecanismos proinflamatorios.

ASPECTOS METABÓLICOS

La respuesta metabólica a la agresión (estrés) forma parte de un mecanismo teleológico de adaptación enfocado a la supervivencia ante una situación crítica (7).

La magnitud de la respuesta metabólica a la enfermedad varía con el tipo y gravedad de la agresión y evoluciona con el tiempo. Estos conceptos, lógicamente, son más aplicables a entidades nosológicas con manifestación sistémica y se pierden en el contexto de la patología crónica.

La respuesta se divide en aguda y crónica:

- La aguda se subdivide en dos fases: *ebb (shock)* y *flow*. La fase *ebb* (precoz) se caracteriza por situación de hipovolemia (*shock*), hipotensión e hipoxia tisular. La fase *flow* (tardía) tiene dos respuestas secuenciales: la aguda y la adaptativa. Se desarrolla posreanimación y su fin es conseguir la estabilidad hemodinámica y un correcto transporte de O₂. Se asocia con incrementos en el gasto energético (GE), consumo de oxígeno (VO₂), producción de carbónico (VCO₂) y gasto cardiaco (GC) y con disminución de las resistencias vasculares sistémicas (RVS). El hipermetabolismo está mediado por aumento en los niveles circulantes de hormonas contrarreguladoras, citocinas, mediadores lipídicos y fragmentos del complemento. Presenta un pico entre los días 3-4 y persiste hasta los días 7-10 si no se presentan complicaciones que perpetúen el hipermetabolismo y/o no se aportan catecolaminas exógenas (agentes adrenérgicos o dopaminérgicos) que afecten al metabolismo de forma directa o de forma secundaria a través de alteraciones en el flujo de nutrientes y/o por inhibición del eje pituitario-adrenal.
- Más recientemente se han descrito dos situaciones de aparición verdaderamente tardía y ambas denominadas con las siglas PICS (8). La primera es el síndrome de inflamación persistente, inmunosupresión y catabolismo, que es una condición que desafía a los tratamientos existentes y que deja a algunos pacientes en estado de debilidad y con escasa capacidad de respirar o de moverse adecuadamente. Los pacientes definidos como críticos crónicos (PCC) tienen –habitualmente– una suficiente recuperación como para ser dados de alta del Servicio de Medicina Intensiva, pero que es claramente insuficiente como para volver a la vida normal. Se define por depresión de la inmunidad adaptativa (pues la médula ósea libera un gran número de células inmaduras y estas tienen efectos mixtos sobre el paciente, ya que causan inflamación y no protegen al organismo con la misma eficacia que lo harían las células maduras); bajo –pero persistente– nivel de inflamación; apoptosis difusa; pérdida de masa magra (síndrome de depleción) y mala cicatrización junto con úlceras por presión. La segunda es el síndrome post cuidados intensivos, que se observa en el 30-50% de nuestros pacientes y que está claramente asociado a la ventilación mecánica mayor de 5 días, al delirio, a la sepsis, etc. Se caracteriza por alteraciones físicas (pulmonares, neuromusculares), síquicas (ansiedad, depresión, estrés postraumático) y cognitivas (memoria, atención).

Desde el punto de vista metabólico, durante la agresión se ponen en marcha diferentes mecanismos con la finalidad última de aportar energía y sustratos a los órganos vitales. Entre estos mecanismos se incluye la estimulación del sistema nervioso simpático, la liberación de hormonas pituitarias con activación del eje pituitario-adrenal y la resistencia periférica a la acción de los factores anabólicos, entre otros. Como resultado de esta compleja respuesta metabólica, el control de la utilización de los sustratos energéticos queda parcialmente regulado por la disponibilidad de los propios sustratos, se alteran las vías de producción energética y se emplean sustratos alternativos. Clínicamente se identifican variadas alteraciones entre las que destacan el aumento en el GE, la hiperglucemia de estrés, la resistencia anabólica y la pérdida de la masa muscular. Los mecanismos previamente descritos afectan profunda y secuencialmente a los metabolismos de la energía, de los hidratos de carbono, de las proteínas y de la grasa.

Dentro de la respuesta destacan los componentes neuroendocrino e inflamatorio/inmune. Cuando el sistema nervioso central (SNC) detecta una *noxa (stressor)* como hipoxemia, hipovolemia, mediadores inflamatorios, etc., se activa el sistema nervioso simpático y el eje hipotálamo-hipofisario y, ulteriormente, los sistemas inflamatorios e inmunes. La activación del eje hipotalámico-pituitario hace que la glándula pituitaria anterior libere una serie de hormonas. Ahora bien, exceptuando al cortisol, los niveles de las hormonas liberadas por las glándulas periféricas como respuesta a los factores pituitarios son bajos debido a su inactivación. Aunque menos conocidos, no debemos olvidar los efectos metabólicos de las adipocinas (leptina, resistina, adiponectina) liberadas por las diferentes células del tejido graso, así como el de las hormonas intestinales (grelina, colecistocinina y péptido Y). Los componentes inflamatorios de la respuesta están parcialmente regulados a nivel del SNC (citocinas, mediadores inflamatorios), el sistema inmune y la genómica. La respuesta inmune compromete tanto a las respuestas innatas como a las específicas, conociendo que estas últimas se subdividen en mediadas por componentes celulares y humorales, incluyendo la liberación de anticuerpos y citocinas. Recordemos que las citocinas (9) pueden alterar diferentes funciones fisiológicas actuando directamente o de manera interpuesta; el TNF y las IL-1 y 6 inducen pérdida de peso, proteólisis y lipólisis. Finalmente, un descontrolado estrés oxidativo (ROS), definido como un desequilibrio entre la generación de especies reactivas de oxígeno y los niveles de antioxidantes, participa en un ciclo vicioso que induce graves daños estructurales en las proteínas, membranas lipídicas, hidratos de carbono y ADN. Para finalizar este epígrafe, no debemos olvidar que algunas de las hormonas que precozmente liberan las glándulas endocrinas –como la (nor) adrenalina, el cortisol, las hormonas tiroideas y el glucagón– se asocian a un hipermetabolismo enfocado a la supervivencia, mientras que en las situaciones más tardías, caracterizadas por alteraciones en su producción y/o por aumentadas resistencias, se consideran más bien como mecanismos de adaptación y dirigidas a una protección a largo plazo del organismo.

La vía final común de la respuesta metabólica al estrés implica tanto catabolismo descontrolado como el desarrollo de una situación de resistencia a las señales anabólicas –incluyendo a la

insulina—. El organismo reinicia la jerarquía del aporte de los sustratos energéticos priorizando a los tejidos vitales sobre los órganos insulín-dependientes (grasa y músculo). Por este motivo, la resistencia a la insulina (periférica) se considera un mecanismo de adaptación enfocado a proporcionar suficientes cantidades de glucosa a unos órganos vitales que son incapaces de emplear otro tipo de energía en el contexto de una situación de agresión que se caracteriza tanto por su incapacidad en suprimir la producción hepática de glucosa (central) como por reducir la captación periférica de glucosa mediada por la insulina. La magnitud de la resistencia a la insulina se correlaciona con el grado de agresión y es secundaria a alteraciones tanto en los posreceptores como en el transportador (GLUT-4), en músculo esquelético y tejido graso. La alteración en la disponibilidad de glucosa no oxidativa condiciona una reducción en la síntesis de glucógeno en el músculo esquelético. A pesar de la reducción en la captación de glucosa mediada por la insulina, se objetiva un incremento precoz en la captación total de glucosa, eminentemente debido a una sobrerregulación de la GLUT-1 mediada por las citocinas. Algunos factores externos, pero comunes, afectan la respuesta metabólica a la agresión. Aunque los más frecuentes son la obesidad y el tipo de terapia nutrometabólica que aportamos, más o menos precoz y adecuadamente (infranutrición y sobrenutrición), no debemos olvidar al sangrado, la hemofiltración y el ayuno preoperatorio entre otros. Determinadas hormonas liberadas precozmente como la (nor)adrenalina, el cortisol, las hormonas tiroideas y el glucagón se asocian con un hipermetabolismo enfocado a la supervivencia, mientras que los cambios tardíos caracterizados por alterada producción y/o resistencia incrementada son más bien de adaptación y buscan una protección a más largo plazo. Estos últimos se pueden —teóricamente— asociar a cambios mitocondriales enfocados a reducir una función orgánica excesiva y pueden, junto con la respuesta inflamatoria, anunciar el desarrollo de fracaso multiórgano.

Las consecuencias clínicas de la respuesta metabólica a la agresión incluyen las alteraciones en la velocidad metabólica y en el empleo de los macronutrientes como fuentes de energía, la presencia de hiperglucemia de estrés (resistencia periférica a la insulina), las alteraciones del sistema inmune innato y adaptativo, la depleción muscular y los cambios tanto en la composición corporal como en el comportamiento (10,11).

GASTO ENERGÉTICO

En la fase precoz postestrés el GE suele ser más bajo que el previo a la agresión y va incrementándose en las fases más tardías superando al basal, aunque se desconoce lo que sucede en el particular caso del PCC. Debido a esos cambios temporales, el GE actual es extremadamente difícil de predecir en la enfermedad crítica, pues no está solo influenciado por las alteraciones fisiológicas (hipotermia, fiebre, agitación, escalofríos, etc.), sino también por las intervenciones terapéuticas (sedo-analgésia, inotropos/catecolaminas exógenas, betabloqueantes no selectivos, terapia nutricional, hipotermia terapéutica, etc.); por ello consideramos que la determinación directa del GE por calorimetría indirecta

(aún a pesar de sus limitaciones) no puede ser reemplazada por ecuaciones, aunque alguna de ellas, como la PennState, sea de gran fiabilidad en el paciente (no anciano ni obeso mórbido) ventilado mecánicamente.

La situación de estrés se caracteriza por la pérdida de control en el empleo de sustratos en relación con una alterada biodisponibilidad. En la agresión el empleo de los sustratos energéticos está más bien dictado por el empleo (más o menos errático) de los depósitos endógenos. Como estereotipo, podemos decir que en las fases precoces predomina la oxidación de los hidratos de carbono sobre la de lípidos y proteínas; ulteriores aumenta el empleo de grasas, objetivándose pérdida de proteínas musculares y viscerales con balances nitrogenados negativos. Solo en la fase de recuperación se recupera una síntesis proteica eficaz.

PROTEÍNAS

En la fase de estrés la degradación proteica (catabolismo) supera ampliamente a la síntesis, siendo la mayor parte de las proteínas degradadas a través de la vía de la ubiquitina-proteasoma. La situación es de equilibrio nitrogenado negativo y se considera que cada día se llega a perder el 5% de la masa magra corporal, lo que contribuye al síndrome de debilidad muscular adquirido. Globalmente, la importante degradación proteica está parcialmente balanceada por una aumentada síntesis de mediadores inflamatorios y parte de los aminoácidos liberados (alanina, glutamina) pueden ser tanto reutilizados por los órganos neoglucogénicos como oxidados a productos de deshecho (urea, amonio).

LÍPIDOS

El empleo de grasas como sustratos energéticos está limitado en la fase aguda de la agresión, debido al déficit relativo de oxígeno y a un defectuoso funcionamiento mitocondrial que limita la conversión de lípidos en ATP entre otras razones. La síntesis de colesterol (tanto total como HDL) se reduce. Por otra parte, los triglicéridos endógenos almacenados en el tejido adiposo y los triglicéridos liberados desde los quilomicrones y otras lipoproteínas se hidrolizan rápidamente, liberando ácidos grasos libres y glicerol independientemente del aporte de lípidos exógenos. La oxidación de los ácidos grasos libres puede aumentar en los tejidos periféricos donde son convertidos en cuerpos cetónicos o reesterificados a triglicéridos y liberados al torrente sanguíneo como VLD-lipoproteínas, que presentan un dificultoso aclaramiento. Además, se incrementa la producción de lipoperóxidos que perpetúan el daño orgánico. La incrementada lipólisis no se inhibe eficientemente con la administración de hidratos de carbono o lípidos.

HIDRATOS DE CARBONO

La glucosa es el sustrato energético preferencial en la enfermedad crítica. Las modificaciones que globalmente la agresión

induce en los hidratos de carbono (HdC) incluyen una rápida utilización de los depósitos de glucógeno que se continúa de una elevada producción endógena de glucosa (en hígado, riñón e intestino) a partir del ácido láctico, el glicerol y la alanina. Se produce hiperglucemia debido a un aumentado recambio de la glucosa, destacando que mientras el metabolismo no oxidativo está alterado (síntesis de glucógeno) el oxidativo aumenta precozmente. La hiperglucemia de estrés es resultante de una excesiva producción hepática de glucosa (glucogénesis y glucogenólisis) y de la resistencia a la insulina. Tampoco podemos olvidar el papel del lactato (ciclo de Cori) desempeña en la génesis de la hiperglucemia. Los elevados niveles de glucosa al ingreso (así como los alteradamente bajos) –junto con la variabilidad de la glucemia durante la evolución– se correlacionan con mala evolución de los pacientes. Finalmente, tenemos que asumir que el lactato *per se* es un sustrato útil (u obligatorio para diferentes órganos y tejidos) en la situación de crisis energética que caracteriza a la agresión (12).

Para finalizar este epígrafe debemos tener en cuenta que la monitorización de la respuesta metabólica a la agresión es uno de los mayores retos clínicos, debido a que depende de marcadores clínicos (infecciones secundarias, atrofia y debilidad muscular, insuficiencia respiratoria, retraso en la curación de las heridas y una elevada incidencia de complicaciones) y biomarcadores no específicos, que evolucionan temporalmente, y que traducen tanto un catabolismo elevado como un desordenado empleo de los sustratos. Por otra parte, y una vez iniciada la terapia nutrometabólica, una hiperglucemia no esperada, la esteatosis hepática, una insuficiencia respiratoria con hipercapnia severa o una depresión significativa del sistema inmune con incremento de las complicaciones infecciosas puede relacionarse con la sobrenutrición o síndrome de realimentación. Revaloraciones del grado de agresión deben efectuarse a lo largo de la evolución y siempre que cambie la situación del paciente y se realizan a través de parámetros metabólicos (Tabla I).

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 nutrometabólico 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 al evitar, entre otros problemas, el del biotrauma asociado a ventilación mecánica. El fracaso renal es otra de las primeras complicaciones y debe ser prevenido y tratado inicialmente; el control de las situaciones pre-renales de riesgo y una monitorización de los niveles de fármacos nefrotóxicos resulta esencial.

En cuanto al tratamiento farmacológico del cuadro inflamatorio propiamente dicho (13), es todavía objeto de numerosas controversias. Existen buenos resultados con rhAPC en el SRIS-DMO de origen séptico en los pacientes con APACHE-II > 20. 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) que contribuyan a restablecer el funcionalismo de la barrera intestinal sin alterar la respuesta inmunológica (lípidos con relación w3/w6 adecuada). 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 antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los bloqueantes H₂ 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. 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 gammalinoléico y ácido docosa-hexaenoico.

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

Tabla I. Categorización del estrés metabólico

Grado de estrés	1	2	3
Glucemia (mg/dl)	125 ± 25	150 ± 25	180 ± 25
Resistencia a la Insulina	No	Sí/No	Sí
IVO ₂ (ml/mn/m ²)	130 ± 10	140 ± 10	160 ± 10
N orina (g/d)	5-10	10-15	> 15
¿RQ?	0,85	0,8-0,75	0,88-1

la capacidad de depuración de mediadores por estas técnicas es cuestionable. También se realizan ensayos clínicos, de base inmunológica, que utilizan 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.

CONCLUSIONES

- La respuesta al estrés agudo o agresión está relacionada con la gravedad o intensidad de la *noxa*. Se caracteriza, habitualmente, por un patrón proinflamatorio o patrón SRIS que se asocia a una mortalidad asumible entre el 7% y el 17%, dependiendo del número de criterios empleados en su definición. En algunas raras circunstancias, los pacientes desarrollan un patrón compensatorio entre la proinflamación y la contrainflamación (patrón MARS), lo que se asocia a muy baja mortalidad (< 5%). Finalmente, en otras circunstancias, los enfermos desarrollan una respuesta contrainflamatoria o CARS en la que predomina la disfunción inmune, lo que se correlaciona con una elevada mortalidad (> 50%).
- Las disfunciones o fracasos multiorgánicos, mensurables por el SOFA, son consecuencia de un estado de gravedad más que de un proceso patológico. Se definen por nuestros intentos de prevención y sus características principales estriban tanto en la afección de órganos-sistemas alejados del origen de la lesión como en su evolución desde disfunción subclínica a insuficiencia o fracaso franco y viceversa. Se sabe que no son tratables con terapias específicas, pero que pueden ser prevenidos y manejados con cuidados apropiados, entre los que destacan: la identificación de la DMO y/o del FMO; el apoyo fisiológico (hemodinámico, metabólico, inmunitario, profilaxis infecciosa); la vigilancia por órganos y sistemas; el descartar la agudización de la patología crónica y los problemas corregibles, y el paliar/evitar la yatrogenia.

- La finalidad de la terapia nutricional especializada es mantener y/o mejorar la función orgánica, la evolución (morbimortalidad y estancia) y proporcionar farmaconutrientes que modulen la respuesta de fase aguda y que prevengan de la desnutrición calórico-proteica y de sus efectos negativos, preservando la masa tisular y disminuyendo el empleo de los depósitos nutrientes endógenos. No se ha referido que el ayuno suponga algún beneficio en el paciente crítico. Una buena cobertura de las necesidades metabólicas condiciona una mejor respuesta funcional tanto sobre los órganos afectados como sobre el sistema inmunitario y la curación de las heridas. La terapia nutricional precoz, específica y ajustada a necesidades reduce la respuesta hipercatabólica e hipermetabólica y se asocia con reducción de la morbimortalidad y con menor estancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Culebras JM. Malnutrition in the Twenty-First Century: An Epidemic Affecting Surgical Outcome. *Surgical Infections* 2013;14(3):237-43. DOI:10.1089/sur.2013.9993.
2. Culebras JM, García de Lorenzo A. El factor de impacto de Nutrición Hospitalaria es 1,096. *Nutr Hosp* 2009;24(4):378-83. [Internet, citado 2016 Dic 31]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112009000400002&lng=es
3. Culebras JM. Treinta y seis años, siete meses y seis días; una vida laboral dedicada a la revista Nutrición Hospitalaria. *Nutr Hosp* 2015;32(6):2357-9. DOI:10.3305/nh.2015.32.6.10023.
4. Culebras JM, García de Lorenzo A, Angarita C, et al. Declaración de Montevideo: compromiso de las asociaciones y de las revistas científicas que conforman la Federación Latino Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (FELANPE) y la Sociedad Latino Americana de Nutrición (SLAN). *Nutr Hosp* 2006;21(1):2-3.
5. *Fundamental Critical Care Support*. Fourth edition. Zimmerman JL, editor. Illinois: Society Critical Care Medicine; 2007.
6. Singer M, de Santis V, Vitale D, et al. Multiorgan failure is an adaptative, endocrine-mediated metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet* 2004;364:545-8.
7. Preiser JC, Ichai C, Orban JC, et al. Metabolic response to the stress of critical illness. *British J Anaesthesia* 2014;113:945-54.
8. Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: A common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;72:1491-501.
9. Soeters P, Grimble RF. Dangers, and benefits of the cytokine mediated response to injury and infection. *Clin Nutr* 2009;28:583-90.
10. Iapichino G, Radriazzani D, Armani S, et al. Metabolic treatment of critically ill patients: energy balance and substrate disposal. *Minerva Anestesiol* 2006;72:533-41.
11. Preiser JC, van Zaten ARH, Berger MM, et al. Metabolic and nutritional support of critically ill patients: consensus and controversies. *Crit Care* 2015;19:35.
12. Leverve XM. Energy metabolism in critically ill patients: lactate is a major oxidizable substrate. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1992;2:165-9.
13. Rhodes A, Bennett ED. Early goal-directed therapy: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32(S):448-50.