



RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO NUTROMETABÓLICO ESPECIALIZADO DEL PACIENTE CRÍTICO

Recomendaciones para el tratamiento nutrometabólico especializado del paciente crítico: respuesta metabólica al estrés. Grupo de Trabajo de Metabolismo y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)



Recommendations for specialized nutritional-metabolic treatment of the critical patient: Metabolic response to stress. Metabolism and Nutrition Working Group of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC)

M.A. García Martínez^{a,*}, I. Martínez de Lagrán Zurbano^b
y A. García de Lorenzo y Mateos^c

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Torrevieja, Alicante, España

^b Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Germans Triás i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^c Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario La Paz-Carlos III, Madrid, España

Recibido el 7 de octubre de 2019; aceptado el 9 de diciembre de 2019

Introducción

En la enfermedad crítica acontecen cambios endocrinos y metabólicos para intentar sobrevivir a una situación potencialmente letal. Con la mejora de herramientas diagnósticas y terapéuticas, la supervivencia a la agresión ha aumentado dejando patentes cambios catabólicos, inflamatorios y de inmunodepresión.

* Autor para correspondencia.
Correos electrónicos: garciamartinez.ma@gmail.com,
magm@coma.es (M.A. García Martínez).

Preguntas

1. ¿Cuáles son los cambios metabólicos y hormonales en el paciente crítico? ¿Varían esos cambios según la fase evolutiva del paciente?

Como consecuencia del estrés generado por una enfermedad crítica, ocurre una serie de cambios metabólicos y hormonales mediados por 2 componentes principales^{1,2}.

El componente neuroendocrino se activa en el núcleo paraventricular o *locus coeruleus* y la respuesta alcanza el sistema nervioso simpático (SNS) y el eje hipotálamo-hipofisario. El SNS es el encargado del rápido control de los

órganos internos mediante la activación de receptores adrenérgicos por las catecolaminas adrenales y de las neuronas posganglionares del SNS. La activación del eje hipotálamo-hipofisario produce un aumento de ACTH, TSH, GH, FHS y LH pero la concentración de hormonas periféricas está disminuida por su inactivación en los tejidos periféricos. En fase crónica, la concentración tanto de los factores hipofisarios como de las hormonas periféricas desciende. Durante ambas fases, aguda y crónica, se mantiene la resistencia a la GH, a la insulina, a la hormona tiroidea y al cortisol³.

El *componente inflamatorio* está parcialmente regulado por el sistema nervioso central, las adipocinas y las hormonas del tracto gastrointestinal. El componente humoral, que incluye los anticuerpos y las citocinas, es el de mayor relevancia. Las citocinas más importantes son: factor de necrosis tumoral, interleucina (IL)-1 e IL-6. Estas citocinas inducen los signos clínicos de sepsis, pérdida de peso, colaboran en la proteólisis y la lipólisis, y parecen desencadenar anorexia a nivel hipotalámico⁴.

Las consecuencias metabólicas de todos estos cambios son: 1) catabolismo incontrolado, y 2) resistencia a la insulina. Su objetivo es priorizar el uso de sustratos energéticos en los órganos vitales sobre los órganos insulino-dependientes (grasa y músculo).

2. ¿Qué consecuencias clínicas tienen los cambios neuroendocrinos de los pacientes críticos?

Gasto energético (GE): durante la fase inicial hipodinámica y catabólica (*ebb*), el GE es más bajo que el previo a la lesión, para aumentar en la fase *flow* y descender de nuevo en fase crónica de forma diferencial según el tipo de agresión (GE persistentemente aumentado en pacientes quemados, por ejemplo). Esta dinámica evolutiva hace recomendable el uso de la calorimetría indirecta.

Uso de sustratos energéticos: la oxidación de los macronutrientes está aumentada en la enfermedad crítica. Globalmente, la oxidación de hidratos de carbono es proporcionalmente mayor que la oxidación de lípidos y proteínas excepto en los traumas no sépticos:

- *Hidratos de carbono:* la glucosa es el sustrato preferente durante la enfermedad crítica. Los cambios metabólicos incluyen: el uso del glucógeno almacenado y la neoglucogénesis a partir de lactato, glicerol y alanina. Hiperglucemia de estrés y resistencia periférica a la acción de la insulina, que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y con la mortalidad, y que en el enfermo crítico puede ser grave y persistir en el tiempo⁵.
- *Lípidos:* su oxidación requiere un consumo importante de O₂ y el correcto funcionamiento mitocondrial. En la fase *ebb* el metabolismo es fundamentalmente la cetogénesis hepática y solo cuando se restituye la oxigenación tisular predomina la betaoxidación periférica.
- *Proteínas:* la degradación proteica por diferentes mecanismos es la norma y está parcialmente balanceada por la síntesis proteica predominantemente de mediadores inflamatorios, aunque el balance entre síntesis y degradación es negativo (resistencia anabólica y regulación inversa)⁶. Los aminoácidos obtenidos se reutilizan o se oxidan.

Cambios en la composición corporal: incluyen la sarcopenia y la pérdida de los depósitos grasos. Aumenta el número de adipocitos pequeños y la infiltración por macrófagos, para aumentar en peso en la fase de recuperación en mayor grado que el músculo. Ocurre asimismo una pérdida de masa ósea, que se relaciona de forma directa con el nivel bajo de triyodotironina (T3).

Cambios psicosociales y del comportamiento: a largo plazo se perpetúa el catabolismo (que está relacionado con la respuesta metabólica al estrés) y aparece anorexia, que se relaciona con la aparición de cambios en las hormonas gastrointestinales⁷.

3. ¿Qué es y qué consecuencias tiene el síndrome de inflamación-inmunodepresión y catabolismo persistente en el paciente crítico?

Los posibles desenlaces de un paciente que sufre una agresión aguda y grave son:

1. La restitución rápida de la estabilidad del enfermo tras el control de los efectos de la agresión.
2. El fallecimiento precoz como consecuencia de la agresión o del fallo múltiple de órganos precoz.
3. El fallecimiento tardío tras la estabilización de la agresión inicial por un nuevo fallo multiorgánico secundario a segundas noxas.
4. La persistencia de la disfunción de uno o varios órganos, que puede ser estabilizada con soporte terapéutico, y que deja al enfermo en una situación estacionaria. En una parte de estos pacientes, que puede alcanzar en la mayor serie estudiada el 50%⁸, el sustrato de la disfunción orgánica mantenida puede explicarse desde el prisma de la inflamación, la inmunodepresión y el catabolismo persistentes (PICS)⁹. Este tipo de respuesta queda determinada desde el inicio y depende tanto de la magnitud y la duración de la sobre-regulación simultánea de genes involucrados en la inflamación e inmunidad innata, como de la infrarregulación de aquellos involucrados en la inmunidad adaptativa¹⁰.

Los componentes de PICS son los siguientes:

- *Inflamación:* la respuesta inflamatoria se regula de forma parcial por citocinas. En la población de pacientes empleada para la tipificación inflamatoria del PICS no se encontraron perfiles diferenciales, solo mayor amplificación y duración de la respuesta inflamatoria. Esta inflamación de baja intensidad —pero duradera— podría tener su explicación en la liberación incrementada de patrones moleculares asociados a daño y de alarminas endógenas desde los tejidos y órganos dañados, pero también desde los órganos inicialmente afectados y que mantienen un estado inflamatorio durante la fase de recuperación como son los riñones, o el pulmón sometido a ventilación mecánica¹¹.
- *Infección nosocomial recurrente:* el estado de anergia inmune por compromiso de la inmunidad adaptativa explica la susceptibilidad a las complicaciones infecciosas. Las células supresoras de los derivados mieloides parecen tener un papel crucial en la alteración de la

Tabla 1 Efecto de distintos agentes sobre el anabolismo, catabolismo, inflamación y glucemia

| Agente | Anabolismo | Anticatabolismo | Inflamación | Glucemia |
|-----------------|------------|-----------------|-------------|----------|
| Glutamina | ↑ | ↑ | - | - |
| Arginina | ↑ | - | - | - |
| HMB | ↑ | ↑ | - | - |
| Insulina | ↑ | ↑ | - | ↓ |
| IGF-1 | ↑ | ↑ | - | ↓ |
| IGF-1 + IGFBP-3 | ↑ | ↑ | ↓ | - |
| Testosterona | ↑ | ↑ | - | - |
| Oxandrolona | ↑ | ↑ | - | - |
| hGH | ↑ | ↑ | - | ↑ |

HMB: β-hidroxi-β-metilbutirato; hGH: hormona del crecimiento; IGF-1: factor de crecimiento insulinoide; IGFBP-3: proteína transportadora del factor de crecimiento insulinoide.

inmunidad adaptativa ya que se amplifican en pacientes con PICS y tienen propiedades inmunosupresoras, proinflamatorias y además son pobres presentadoras de antígenos¹².

- *Sarcopenia*: hay una progresiva pérdida de masa y de función muscular por el catabolismo proteico sostenido con un balance proteico neto negativo. Se han descrito pérdidas de músculo de hasta el 70%.

4. ¿En qué medida la situación crítica del paciente y la pérdida de masa muscular condiciona sus necesidades metabólico-nutricionales?

La pérdida de masa muscular en concomitancia con la situación de cronicidad puede condicionar la terapia nutricional a estos niveles.

Cantidad de energía: la menor masa muscular influye sin duda en un GE total menor a lo esperado en comparación con un paciente con una recuperación favorable. De cualquier forma, no se ha descrito el efecto de la modificación del objetivo calórico en función de la depleción del compartimento proteico.

Cantidad de proteínas: el catabolismo proteico persiste pese al aporte de sustratos (no se puede suprimir con la sobrecarga calórica o proteica ni con la administración de sustratos específicos). De hecho, la sobrecarga de sustratos en fases iniciales podría comprometer el mecanismo de autofagia en el tejido muscular, con mayor destrucción, disfunción y menor regeneración¹³.

La pérdida de masa muscular puede llegar a ser del 5% al día (70% del músculo esquelético) y permanece tanto en las fases iniciales como en las fases tardías de recuperación o cronificación.

Hiperglucemia de la caquexia: músculo y glucemia se relacionan de forma especial en el paciente crítico. A mayor glucemia, menor cantidad de músculo y a menor cantidad de músculo, mayor glucemia.

5. ¿Podemos tratar o modular la respuesta metabólica en el paciente crítico?

Se recomienda (hasta la fase de estabilización) un bajo aporte de calorías no proteicas, manteniendo el aporte proteico correcto. Se debe cuidar el aporte de vitaminas y

electrolitos desde el inicio, corrigiendo los trastornos de los diferentes minerales. En algunas situaciones (quemados críticos), se están obteniendo buenos resultados con fármacos como el propranolol (que reduce la termogénesis suprafisiológica y la lipólisis periférica)¹⁴ y la oxandrolona, quedando abierta la puerta a ulteriores investigaciones con otros agentes anabólicos, anticatabólicos o reguladores de la inflamación (tabla 1)¹⁵.

Ideas clave

- La respuesta metabólica a la agresión es adaptativa, pero su persistencia en fases tardías se asocia a peor pronóstico.
- El compartimento corporal más afectado por la agresión es el muscular y su compromiso asocia peor pronóstico vital y funcional.
- La respuesta metabólica es secuencial en lo que implica a la regulación hormonal central e inmunidad, pero simultánea en lo concerniente a la inflamación.
- Más allá de la respuesta metabólica hiperaguda, subaguda y tardía, existe la realidad de la cronificación, que puede ser en forma de PICS.
- No se ha demostrado que un aporte elevado de sustratos energéticos disminuya la respuesta metabólica a la agresión.

Conflicto de intereses

El Dr. García Martínez declara haber recibido financiación de Abbott Nutrition para la asistencia a cursos de formación, congresos científicos y honorarios por actividades docentes. La Dra. Martínez de Lagrán declara haber recibido financiación por parte de Nestlé, Fresenius Kabi y Abbott para la asistencia a cursos de formación y a congresos científicos. El Dr. García de Lorenzo y Mateos declara haber recibido honorarios por su participación en actividades financiadas por Abbott Nutrition, Baxter, B. Braun, Fresenius Kabi y Vegetat consistentes en conferencias, asesorías y estudios de investigación.

Nota al suplemento

Este artículo forma parte del suplemento «Recomendaciones para el tratamiento nutrometabólico especializado del paciente crítico. Grupo de Trabajo de Metabolismo y

Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)», que cuenta con el patrocinio de Abbott Nutrition.

Bibliografía

1. García de Lorenzo A. Respuesta inflamatoria sistémica y disfunción/fracaso multiórgano tras una agresión: implicaciones metabólicas. *Nutr Hosp.* 2017;34:244–50.
2. Preiser JC, Ichai C, Orban JC, Groeneveld AB. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br J Anaesth.* 2014;113:945–54.
3. Boonen E, van den Berghe G. Endocrine responses to critical illness: Novel insights and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1569–82.
4. Nematy M, O'Flynn JE, Wandrag L, Brynes AE, Brett SJ, Patterson M, et al. Changes in appetite related gut hormones in intensive care unit patients: A pilot cohort study. *Crit Care.* 2006;10:R10.
5. Burgstadt CM, Besanko LK, Deane AM, Nguyen NQ, Saadat-Gilani K, Davidson G, et al. Sucrose malabsorption and impaired mucosal integrity in enterally fed critically ill patients: A prospective cohort observational study. *Crit Care Med.* 2013;41:1221–8.
6. Klaude M, Fredriksson K, Tjader I, Gustafsson I, Wernerman J, Rooyackers O. Proteasome proteolytic activity in skeletal muscle is increased in patients with sepsis. *Clin Sci (Lond).* 2007;112:499–506.
7. Hill NE, Murphy KG, Singer M. Ghrelin, appetite and critical illness. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18:199–205.
8. García-Martínez M.A. Arrascaeta Llanes A. Ortuño Andérez F. Martínez de Lagrán Zurbano I. Zamora Elson M. Lorenzo Cárdenas C. et al. Persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome (PICS) as a marker of the chronic critical illness. Lecture at the 32nd ESICM annual Congress, 28 Sept to 2 Oct, Berlin 2019.
9. Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, Bihorac A, McKinley BA, 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.
10. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, Cuschieri J, Cuenca AG, Gao H, et al. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med.* 2011;208:2581–90.
11. Timmermans K, Kox M, Scheffer GJ, Pickkers P. Danger in the intensive care unit: Damps in critically ill patients. *Shock.* 2016;45:108–16.
12. Mira JC, Gentile LF, Mathias BJ, Efron PA, Brakenridge SC, Moh AM, et al. Sepsis pathophysiology chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit Care Med.* 2017;45:253–62.
13. Derde S, Vanhorebeek I, Güiza F, Derese I, Gunst J, Fahrenkrog B, et al. Early parenteral nutrition evokes a phenotype of autophagy deficiency in liver and skeletal muscle of critically ill rabbits. *Endocrinology.* 2012;153:2267–76.
14. Nuñez-Villaveirán T, Sanchez M, Millán P, García de Lorenzo A. Revisión sistemática del efecto del propranolol sobre el hipermetabolismo del quemado. *Med Intensiva.* 2015;39:101–13.
15. Demling R. The use of anabolic agents in catabolic states. *J Burns Wounds.* 2007;6:33–49.