

11224/

36



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL MOCEL**

**"NUTRICION EN EL ENFERMO CON  
SINDROME DE DISFUNCION ORGANICA  
MULTIPLE".**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO**

**P R E S E N T A**

**DR. JOSE JOAQUIN ROMERO VELAZQUEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:  
DR. ALEJANDRO PIZAÑA DAVILA**



2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL MOCEL

**“NUTRICION EN EL ENFERMO CON SINDROME  
DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE ”**

**TESIS**

Que para obtener el titulo de médico especialista  
en **“MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO  
CRITICO”** Presenta el

**DR JOSE JOAQUIN ROMERO VELAZQUEZ**

**DIRECTOR DE TESIS  
DR ALEJANDRO PIZAÑA DAVILA**

1999

DR REYNALDO LOPEZ SERRANO

**JEFE DE ENSEÑANZA HOSPITAL MOCEL**

DR IGNACIO MORALES CAMPORREDONDO

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO**

## DEDICATORIA:

Un pensamiento sobre el camino avanzado renueva la voluntad de hacer, independientemente del olvido temporal, la lucha es de siempre, las enseñanzas paternas siempre fundadas y hechas, la espera familiar fructífera.

Con profundo respeto a mis maestros, por esperar de mí.

	pag
<b>INDICE GENERAL</b>	
<b>DEDICATORIA</b>	
<b>OBJETIVOS GENERALES.....</b>	<b>X1</b>
<b>OBJETIVOS ESPECIFICOS.....</b>	<b>X1</b>
<b>JUSTIFICACION.....</b>	<b>X1</b>
<b>INTRODUCCION.....</b>	<b>1</b>
<b>ORGANOADAPTACION, ESTRES.....</b>	<b>2</b>
<b>VARIABLES DEL SINDROME DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE .....</b>	<b>4</b>
<b>MODULACION METABOLICA DE LA LESION TISULAR AGUDA.....</b>	<b>5</b>
a).-Objetivos de apoyo metabólico	
b).-Objetivos de apoyo nutricio	
c).- Metabolismo ayuno y estrés	
d).- Citoquinas	
e).- Metabólitos tóxicos de O <sub>2</sub>	
f).- Oxido nítrico	
<b>FUENTE DE SEPSIS DE ORIGEN INTESTINAL.....</b>	<b>13</b>
a).- Hipoalbuminemia	
b).- Sepsis e intestino delgado.	
<b>ESTIMACION DE LOS REQUERIMIENTOS ENERGETICOS.....</b>	<b>17</b>
<b>ESTIMACION DE LOS REQUERIMIENTOS PROTEICOS.....</b>	<b>18</b>
<b>SUBSTRATOS METABOLICOS EN DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE.....</b>	<b>20</b>
a).- Soporte nutricio enteral	
b).- Péptidos biogénicos	
c).- Glutamina	
d).- Arginina	
e).- Taurina	
f).- Accesos en nutrición enteral	
<b>SOPORTE METABOLICO NUTRICIO PARENTERAL.....</b>	<b>27</b>
a).- Aminoácidos de cadena ramificada	
<b>REQUERIMIENTOS DE ENERGIA NO PROTEICA.....</b>	<b>30</b>
<b>GLUCOSA</b>	
a).- Efectos sobre balance nitrogenado	
b).- Toxicidad	
c).- Otras fuentes de energía no Protéicas	
<b>LIPIDOS.....</b>	<b>33</b>
a).- Acidos grasos omega 3	
b).- Acidos grasos cadena corta	
c).- Acidos grasos de cadena media	
d).- Toxicidad	
<b>MICRONUTRIENTES.....</b>	<b>39</b>

RESUMEN.....	47A
CONCLUSIONES.....	47B

### INDICE DE FIGURAS

1.- HIPERMETABOLISMO.....	2A
2.- ANTIOXIDANTES Y APOYO NUTRICIO.....	9A
3.- ANTIOXIDANTES ENDOGENOS.....	9A
4.- RADICALES LIBRES Y CITOQUINAS.....	11A
5.- OXIDO NITRICO, EFECTOS FISIOLOGICOS.....	12A
6.- ACTIVACION DE RADICALES LIBRES.....	12A
7.- DISFUNCION OBSORCION INTESTINAL.....	13A
8.- SISTEMA (GALT) TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO AL INTESTINO.....	20A
9.- L-ARGININA, CICLO.....	24A
10.- MICRONUTRIENTES Y FUNCION CELULAR.....	45A

### INDICE DE CUADROS

1.- EFECTOS DE FACTOR NECROSIS TUMORAL EN EL METABOLISMO.....	7
2.- SEPSIS E INTESTINO DELGADO.....	15
3.- ECUACION DE HARRIS Y BENEDICT.....	17A
4.- ECUACION DE WEIR.....	17A
5.- BALANCE NITROGENADO.....	18A
6.- GRADOS DE ESTRES.....	18A
7.- GRADOS DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE.....	18A
8.- GRADOS DE ESTRES / SUSTRATOS.....	18A
9.- FACTORES DE DESNUTRICION EN INSUFICIENCIA HEPATICA.....	29A
10.- EFECTOS DE MEDICAMENTOS EN INSUFICIENCIA HEPATICA.....	29A
11.- CARBOHIDRATOS EN NUTRICION ARTIFICIAL.....	30*

### INDICE DE TABLAS

1.- ACIDOS GRASOS.....	7A
2.- SUPLEMENTOS VITAMINAS EN PACIENTE NO COMPLICADO.....	46
3.- VITAMINAS SOLUBLES, DOSIS DIARIA EN SDOM.....	46
4.- VITAMINAS HIDROSOLUBLES.....	47

BIBLIOGRAFIA.....	48
-------------------	----

## **OBJETIVO GENERAL:**

Analizar el beneficio de la nutrición enteral/parenteral temprana en síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM).

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

1. Describir las bases fisiopatológicas de la malnutrición en la lesión tisular aguda y alteraciones sobre el metabolismo de pacientes sépticos con Síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM)
2. Correlacionar los diferentes mecanismos fisiopatológicos de la lesión tisular aguda y mediadores de la respuesta inflamatoria con el desarrollo de alteraciones metabólicas y como modular estas respuestas exacerbadas mediante el aporte de sustratos metabólicos específicos. Un aporte planeado de sustratos enterales y parenterales.

## **JUSTIFICACION:**

1. Todos los enfermos con SDOM requieren de soporte metabólico nutricio enteral y parenteral desde las primeras etapas de la lesión tisular, lo que permite freno a hipercatabolismo, evita el autoconsumo corporal, mejora la inmunidad y aumenta la resistencia del huésped a las infecciones, siempre y cuando los factores de lesión sean eliminados.
2. El soporte metabólico nutricio aporta los sustratos específicos que modulan la respuesta metabólica.
3. El soporte metabólico nutricio temprano acorta el tiempo de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva.
4. La nutrición enteral –parenteral temprana reduce la morbimortalidad.

## **OBJETIVO GENERAL:**

Analizar el beneficio de la nutrición enteral/parenteral temprana en síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM).

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

1. Describir las bases fisiopatológicas de la malnutrición en la lesión tisular aguda y alteraciones sobre el metabolismo de pacientes sépticos con Síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM)
2. Correlacionar los diferentes mecanismos fisiopatológicos de la lesión tisular aguda y mediadores de la respuesta inflamatoria con el desarrollo de alteraciones metabólicas y como modular estas respuestas exacerbadas mediante el aporte de sustratos metabólicos específicos. Un aporte planeado de sustratos enterales y parenterales.

## **JUSTIFICACION:**

1. Todos los enfermos con SDOM requieren de soporte metabólico nutricio enteral y parenteral desde las primeras etapas de la lesión tisular, lo que permite freno a hipercatabolismo, evita el autoconsumo corporal, mejora la inmunidad y aumenta la resistencia del huésped a las infecciones, siempre y cuando los factores de lesión sean eliminados.
2. El soporte metabólico nutricio aporta los sustratos específicos que modulan la respuesta metabólica.
3. El soporte metabólico nutricio temprano acorta el tiempo de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva.
4. La nutrición enteral –parenteral temprana reduce la morbilidad y mortalidad.

## **OBJETIVO GENERAL:**

Analizar el beneficio de la nutrición enteral/parenteral temprana en síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM).

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

1. Describir las bases fisiopatológicas de la malnutrición en la lesión tisular aguda y alteraciones sobre el metabolismo de pacientes sépticos con Síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM)
2. Correlacionar los diferentes mecanismos fisiopatológicos de la lesión tisular aguda y mediadores de la respuesta inflamatoria con el desarrollo de alteraciones metabólicas y como modular estas respuestas exacerbadas mediante el aporte de sustratos metabólicos específicos. Un aporte planeado de sustratos enterales y parenterales.

## **JUSTIFICACION:**

1. Todos los enfermos con SDOM requieren de soporte metabólico nutricio enteral y parenteral desde las primeras etapas de la lesión tisular, lo que permite freno a hipercatabolismo, evita el autoconsumo corporal, mejora la inmunidad y aumenta la resistencia del huésped a las infecciones, siempre y cuando los factores de lesión sean eliminados.
2. El soporte metabólico nutricio aporta los sustratos específicos que modulan la respuesta metabólica.
3. El soporte metabólico nutricio temprano acorta el tiempo de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva.
4. La nutrición enteral –parenteral temprana reduce la morbimortalidad.

## **INTRODUCCION:**

El síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) es una secuencia del deterioro progresivo de la función, ocurre en órganos y sistemas. Entre la enfermedad primaria y el desarrollo de Síndrome de disfunción orgánica múltiple existe un período de días a semanas, está mediado por factores circulantes endógenos y exógenos que determinan la evolución y secuencia. En la actualidad los avances en el monitoreo y en el soporte de órganos y sistemas vitales han permitido una mayor posibilidad de sobrevivida en pacientes críticamente enfermos con SDOM. El soporte metabólico-nutricio enteral y/o parenteral ha adquirido una importancia significativa en las últimas dos décadas, ya que ofrece un plan terapéutico con mayor conocimiento y entendimiento de los diferentes procesos fisiopatológicos. Lo anterior es la piedra angular de la nutrición, ya que permite modular los cambios organo-sistémicos, determinar el momento de inicio, siempre y cuando existan las condiciones de estabilidad cardiorhemodinámica.

El clasificar las disfunciones orgánicas mediante monitoreo estrecho constituye la guía que permite ofrecer un aporte lógico y ordenado, sustentado específicamente en la función orgánica, el cálculo de los sustratos enterales y parenterales dependerá de esta valoración previa.

El objetivo fundamental del soporte metabólico nutricio es impedir la desnutrición, modular la respuesta inflamatoria, mejorar la inmunidad, favorecer la síntesis proteica endógena para fabricar los materiales plásticos necesarios para una adecuada cicatrización de las heridas, frenar hipercatabolismo en las etapas iniciales y posteriormente lograr anabolismo visceral, mejorar la resistencia del huésped a las infecciones, preservar las reservas orgánicas mediante monitoreo estrecho de todas las variables.

Quizá, la única posibilidad de obtener estas consideraciones es con la prerrogativa básica: Mejorar la perfusión tisular a tejidos.

Es esencial el entendimiento de la respuesta corporal al estrés, sus cambios organo-sistémicos, además de la participación del tracto gastrointestinal como fuente de sepsis, éste induce lesión endotelial y en consecuencia afección sistémica. Los procesos fisiopatológicos implicados tendrán un acme que depende de la magnitud del daño endotelial y el grado de respuesta inflamatoria sistémica, esto favorece el inicio temprano de disfunción orgánica, condicionando un alto grado de morbimortalidad.

## **ORGANOADAPTACION, ESTRES:**

La respuesta adaptativa al estrés es condicionada por la respuesta humoral y celular, éstas, causan efectos hemodinámicos, metabólicos e inmunológicos.

La mención de Cuthbertson en 1930, de dividir estas respuesta adaptativas en la fase de marea y fase de flujo, permiten conocer las posibilidades terapéuticas en sus diferentes etapas.

La fase de marea con duración de 48 horas, con estimulación básica de catecolaminas, en la cuál debe de restaurarse el volumen circulante efectivo y favorecer la perfusión tisular. La fase de flujo o fase de "necrobiosis" descrita esta última por Stoner en 1961, donde el estado catabólico temprano, es controlado por hormonas contrareguladoras, éste periodo es caracterizado por un incremento en el consumo de energía, de la temperatura corporal, con metabolismo basal a más de 2.5 veces, balance nitrogenado negativo entre 10 y 18 gr/24hs (autocanibalismo), con una marcada disminución en la respuesta a la insulina y alteraciones metabólicas de grado variable. Existe un incremento de la síntesis de proteína de fase aguda, aumento en la oxidación de aminoácidos ramificados, siendo el músculo esquelético el primer órgano donador de estos ya que no son renovables. Este tipo de respuesta exacerbada es capaz de deteriorar aún más el estado de desnutrición celular y pérdida de la inmunidad.1 figura 1

En 1988 Cerra retoma estos conceptos y evidencia la disfunción orgánica múltiple en tres etapas . La primera llamada de hipermetabolismo con una duración de 7 días donde se suceden cambios hemodinámicos, metabólicos, estimulados por mediadores inflamatorios, involucra las dos etapas de Cuthbertson. Segundo, un periodo de 7-14 días, llamado etapa de disfunción orgánica temprana donde es posible limitar y mejorar la respuesta inflamatoria, existe participación de órganos, con posibilidad de recuperación. Tercero, un periodo de 14-21 días ó de disfunción orgánica tardía, a pesar del manejo integral, persiste factores que no permiten lograr revertir las diferentes variables, induce desarrollo de gérmenes oportunistas, incremento en los días de estancia intrahospitalaria y aumenta el grado de morbimortalidad.

En los últimos 5 años nuevos términos han sido desarrollados en varios consensos.

"Síndrome de respuesta inflamatoria sistemática" (SIRS) es ahora empleado para describir el síndrome clínico llamado "Sepsis", el termino sepsis es empleado solo cuando la causa de SIRS es una infección.

El "Síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) reemplaza al termino "Falla orgánica múltiple" porque ésta es el estrés continuo de la disfunción orgánica y no su resultado.

SIRS y SDOM comparten una reacción inflamatoria masiva, sin embargo esta reacción considera componentes pro y antiinflamatorios, esta última tan grande como la proinflamatoria y algunas veces mayor que ella. Muchos análisis han asumido la presencia de mediadores proinflamatorios como resultado directo de la lesión inmediata y no como consecuencia de una condición preexistente.

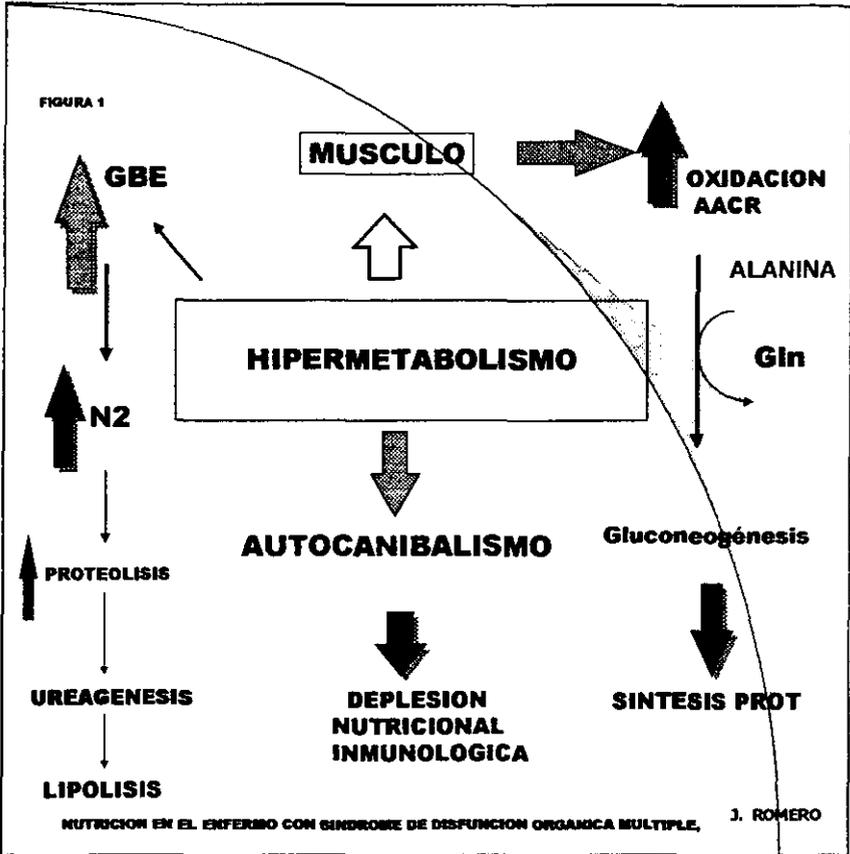
Ante las diferentes agresiones, la respuesta clínica del paciente puede agruparse en varias categorías o estadios:

### **ESTADIO I- RESPUESTA LOCAL:**

Postesión se ha mostrado una rápida liberación de mediadores proinflamatorios en el microambiente: Citoquinas (factor necrosis tumoral alfa, IL1, IL6). IL6 incluye propiedades antiinflamatorias y proinflamatorias y es un marcador de la respuesta proinflamatoria, para asegurar que estos mediadores no lleguen a destruir, el organismo también inicia con la misma rapidez una respuesta antiinflamatoria: Interleucina 4, interleucina 10, interleucina 11, receptores solubles de factor necrosis tumoral, antagonistas al receptor de interleucina 1, factores transformadores de crecimiento y otras sustancias en proceso de investigación.

Estos agentes antiinflamatorios, alteran la función monocítica dañando la actividad presentadora del antígeno y reduce la capacidad de las células para producir citoquinas proinflamatoria, así como algunas de ellas han mostrado una autorregulación negativa de su propia producción.

Si la agresión es leve y el paciente se encuentra sano, la homeostasis puede ser restaurada rápidamente.



## **ESTADIO II- RESPUESTA SISTEMICA INICIAL:**

Si la agresión original es lo suficientemente severa o intensa aparecen en la circulación los mediadores pro y posteriormente antiinflamatorios. Esto es observado si el nivel crítico de mediadores proinflamatorios es alcanzado a nivel local. En este estadio la presencia de los mediadores puede ser parte de la respuesta normal a la infección o daño, esto señala que el microambiente no puede controlar la agresión inicial .

Eventualmente ello debe de estimular una respuesta compensatoria antiinflamatoria para regular en forma negativa a la reacción proinflamatoria llevándola a la rápida homeostasis. Esto explica la presencia de síntomas y signos clínicos, la disfunción orgánica es rara.

## **ESTADIOS III- INFLAMACION SISTEMICA MASIVA:**

Ocurre una liberación sistémica masiva de mediadores proinflamatorios, produciendo signos clínicos de SIRS además de cambios fisiopatológicos como disfunción endotelial, trastornos de permeabilidad y trasudación de cada órgano. El estancamiento de plaquetas bloquea la microcirculación causando mala distribución del flujo sanguíneo y posiblemente isquemia la cuál puede causar daño de reperfusión e inducción de proteínas de reacción aguda. También causa vasodilatación que exagera la mala distribución de flujo y fuga capilar, además de la activación del sistema de coagulación.(2)

En este punto, una agresión (infección) puede ser fatal mediante tres mecanismos:

1. Una respuesta inflamatoria masiva con una respuesta antiinflamatoria insuficiente.
2. Respuesta inflamatoria no excesiva pero con respuesta antiinflamatoria insuficiente.
3. Ambas respuestas inicialmente apropiadas pero finalmente se pierden por una falta de control de la agresión inicial o por la suma de otras agresiones.

## **ESTADIOS IV- INMUNODEPRESION MASIVA:**

La respuesta inflamatoria persistente conlleva al shock, pero aquellos que sobreviven los mecanismos antiinflamatorios pueden ser capaces de controlar la inflamación y en algunos pacientes la reacción compensatoria puede ser tan excesiva como la respuesta inflamatoria y causar inmunodepresión. Se denomina "Parálisis inmune", explica el incremento de la susceptibilidad a la infección.

## **ESTADIO V- ALTERACION INMUNOLOGICA:**

En este estadio el balance entre los mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios esta perdido. Unos pacientes llegan a la inflamación masiva persistente otros llegan a la inmunodepresión y posteriormente se infectan, algunos otros oscilan entre periodos de inflamación e inmunodepresión. El estadio final es la disfunción orgánica múltiple y la muerte, el establecer un equilibrio entre los mediadores proinflamatorio y antiinflamatorios es prioritario, esto es posible inicialmente eliminando factores lesivos y posteriormente modular la respuesta con sustratos específicos.(3)

La historia natural de SIRS se engloba y define por consenso el concepto de CHAOS, donde C- Compromiso cardiovascular-shock, predomina Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). H- Homeostasis, balance entre Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica compensatoria (CARS) y SIRS. A- Apoptosis (muerte celular programada), predomina SIRS.

O - Disfunción orgánica, predomina SIRS. S- Supresión del sistema inmune, predomina CARS. La progresión de la disfunción orgánica es grave, cuando existe un segundo hit (evento de lesión) es probablemente irreversible.

## **VARIABLES DE LA DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE (SDOM):**

Disfunción orgánica múltiple ha sido reconocida inicialmente desde 1973 y aceptada como entidad nosológica y en una serie de reacciones en cadena que condicionan deterioro de órganos y sistemas. Los eventos desencadenantes de este tipo de respuestas están correlacionadas con disminución de la perfusión tisular consecuente a inestabilidad circulatoria.

Durante los estados tempranos de shock séptico existe un incremento del gasto cardíaco, disminución de las resistencias periféricas y acortamiento del contenido arteriovenoso de oxígeno, en este periodo adaptativo el nivel de lactato arterial se encuentra elevado lo cuál indica una inadecuada oxigenación tisular.

La respuesta cardiovascular esta asociada con el incremento de la capacitancia vascular, sin embargo no es homogéneo en el lecho vascular, el flujo está marcadamente reducido en el compartimento visceral. El incremento de la permeabilidad capilar tiene una presencia continua tanto en la piel como en el tejido muscular, independiente de los cambios de presión coloidosmótica e hidrostática, que implica cambios en la estructura de la membrana. Incluye fuga de proteínas, separación de las uniones de las células endoteliales, liberación de agentes vasoactivos.

Las células endoteliales son especialmente sensibles a alteraciones mediadas por procesos de peroxidación los cuáles estimulan cambios en la estructura de la membrana, líquidos y transporte. Los cambios pueden ser severos, reducen el flujo microvascular, induce cambios organo-sistémicos de grado variable y conduce al desarrollo gradual de SDOM, de no controlar los procesos que la han originado.

Cuando es medido el gasto de energía por calorimetría indirecta y los resultados son comparados con valores predictivos en varias ecuaciones, una disminución del gasto metabólico basal sugiere hipometabolismo, éste refleja una falla en los sistemas neurohumorales y en la regulación de la maquinaria metabólica, condiciona alteraciones en la producción de energía, reducción tisular de los sustratos, consumo de  $O_2$  ( $VO_2$ ), metabolismo anaerobio, acidosis láctica y disfunción orgánica.(4)

La transición de hipermetabolismo a SDOM incluyen : Persistencia de déficit de perfusión, persistencia de foco infeccioso que acentúa déficit de perfusión, nuevos focos de infección, persistencia de procesos inflamatorios sin foco infeccioso evidente.

La oxigenación es un prerrequisito para la adecuada utilización de los nutrientes de no ser así, los sustratos aceleran los efectos deletéreos de la sepsis. El desarrollo de déficit de oxígeno tisular definido por medición de consumo de  $O_2$  ( $VO_2$ ) es un mayor determinante de la disfunción orgánica.(5)

## **MODULACION METABOLICA DE LA LESION TISULAR AGUDA**

El entendimiento del metabolismo humano normal y de las alteraciones metabólicas que ocurren en la lesión tisular aguda son fundamentales componentes del soporte metabólico nutricional.

Los esfuerzos por mantener la función celular en estas etapas permiten diferenciar que tipo de apoyo metabólico nutricional debe ser instaurado.

### **Objetivos de apoyo Nutricional:**

En enfermedades crónicas, desnutridos, cursan con ayuno prolongado.

- 1.- Restitución de las deficiencias nutricionales
- 2.- Mantener la síntesis de proteínas .
- 3.- Balance nitrogenado positivo
- 4.- Mantener la función tisular y celular
- 5.- Mantener el tamaño de la masa celular corporal

### **Objetivos de apoyo Metabólico:**

Se refiere a reposición energética parcial.

- 1.- Reposición energética
- 2.- Aporte adecuado de macro y micronutrientes
- 3.- Preserva la función y estructura de órganos vitales
- 4.- Evitar complicaciones a corto plazo
- 5.- Limita hipermetabolismo.(6)

Los dos términos son indivisibles, permiten ofrecer tanto en ayuno prolongado e hipermetabolismo los sustratos requeridos para mejorar las funciones orgánicas de manera temprana, en consideración a lo anterior es básico comparar la actividad metabólica en el paciente en ayuno y con el paciente en estrés ó lesión, los cambios son dinámicos y la persistencia de fenómenos lesivos modifican la postura metabólica.

### **Fase I :**

De ayuno, significativa porque tiene como fin fabricar glucosa, con una duración de 2 a 4 días, la tasa de eliminación de N<sub>2</sub> en promedio 5-11 gr/24hrs. Glucogenólisis es un fenómeno útil para donar glucosa a la célula, pero de poco significado por la pobre reserva hepática. Gluconeogénesis tiene la desventaja de degradar proteínas, principalmente del músculo esquelético para donar aminoácidos como alanina al hígado para que este le convierta a glucosa. Estas consideraciones constituyen el hipermetabolismo.

### **Fase II:**

Constituye la fase economizadora de proteínas, su duración es de 20 a 40 días, 10 veces más que la anterior, la excreción de N<sub>2</sub> urea disminuye a niveles inferiores en relación a los de la fase anterior. La oxidación de triglicéridos como fuente energética se incrementa al máximo, sustituyendo así a la glucosa como fuente de combustible para metabolismo celular.

### **FASE III:**

Cetoadaptación, no tiene un rango promedio en días, depende del estado nutricional previo, del grado de hidratación previo a inanición, si el estado nutricional e hidratación son adecuados puede ser prolongado, si no, el periodo de cetoadaptación será breve. La tasa de excreción de N<sub>2</sub> es mínima 2-4 gr/24hrs. Los cuerpos cetónicos se convierten en fuente de energía, estas etapas son autolimitadas, a diferencia de sepsis donde el catabolismo no se autolimita.

Los almacenes de grasa son disminuidos, también se relaciona pérdida de peso, esto es debido en parte a la habilidad del Factor Necrosis Tumoral e IL1 de movilizar los almacenes de grasa.

Los niveles circulantes de grasas están aumentados debido primariamente a un incremento de lipoproteínas de baja densidad. Beylot et al, propuso la hipótesis de que FNT juega un papel regulador de cetogénesis hepática por mediación simultánea de ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos. Cuando hay lesión severa existe bloqueo de la lipólisis, incremento de ácidos grasos libres (AGL) y glicerol al hígado, bloqueo de la cetogénesis, condiciona lipólisis aumentada y lipogénesis disminuida, aumento de la glucogenólisis, gluconeogénesis, de la degradación de proteínas del músculo esquelético, uso de aminoácidos de cadena ramificada que son convertidos

en el músculo esquelético a través de la circulación sanguínea a aminoácidos gluconeogénicos como alanina y en el hígado convertidos a glucosa.

Aumento del metabolismo anaerobio con aumento de la producción de ácido láctico y piruvato por inhabilidad de su conversión en el ciclo de Krebs.(6)(7)

La Malonil CoA inhibe la oxidación de ácidos grasos de cadena larga (lipólisis) y previene la formación de cuerpos cetónicos vía inhibición de carnitina y acyl transferasa.

La biopsia hepática de pacientes sépticos graves demostrará acumulo de gotas de grasa en su citosol (degeneración grasa del hígado o esteatosis hepática). Los niveles de lipoproteínas, triglicéridos y colesterol van estar elevados en sangre.

El mecanismo fisiopatológico de la esteatosis hepática depende del bloqueo para incorporar la acilCo-A producida a partir de los ácidos grasos en el hepatocito para introducirse a la mitocondria, sitio donde se fabrican los cuerpos cetónicos, requiere de un acarreador llamado carnitina, los niveles de carnitina están abatidos en un paciente con sepsis severa.

El daño a la membrana mitocondrial, determina el bloqueo físico para la incorporación de ésta AcilCo-A a la mitocondria, de tal manera que si un paciente cursa con ayuno puro la AcilCo-A se incorpora dentro de la mitocondria para convertirse en cuerpos cetónicos que se vierten a la circulación para servir como sustrato energético. En cambio en el paciente con sepsis severa, al estar bloqueado este fenómeno su nivel de AcilCoA se incrementa en el interior del hepatocito y por ley de acción de masas en cascada, habiendo enzima para realizar la reacción, la AcilCo-A se convierte en triglicéridos que se van a acumular en forma de gotas de grasa en el citosol del hepatocito y en parte van a ser vertidos a la circulación. Por otro lado el metabolismo de los ácidos grasos resulta de un incremento de prostaglandinas fisiológicamente activas (PGE2) que tiene actividad inmunodepresora, y se requiere modular esta respuesta.

Por otro lado utilización de los cuerpos cetónicos como fuente alterna de combustible permite reducir la desnutrición de la masa muscular corporal, fuente única para proveer aminoácidos y mediante el mecanismo de la gluconeogénesis produce energía en forma de glucosa.

**Hiperglicemia:**

Como respuesta al estrés. La glucosa no puede ser usada de forma eficiente por la capacidad limitada de producción de la piruvato deshidrogenasa, enzima responsable de la producción de AcetilCoA del piruvato. Es por esta razón que no existe beneficio en dar cargas altas de glucosa pues no pueden ser utilizadas por la célula y sí producen hiperglicemia, condiciona carga osmótica elevada. La persistencia de niveles de hiperglicemia por encima de 170 mg/dl por periodos prolongados produce alteraciones de la función inmune.

La tasa de gluconeogénesis es de 2.0 a 2.5 mg/kg y sube a 4.0 a 5.0 mg/kg en los estados sépticos. Es necesario proveer energía en forma de hidratos de carbono, para lograr disminuir o ahorrar proteína (promoviendo la secreción de insulina, hormona anabólica) y también la gluconeogénesis. Se ha demostrado que las cargas excesivas de glucosa generan incremento adicional en el gasto energético asociado con aumento de catecolaminas(8)

## **INFLUENCIA DE LOS MEDIADORES DE LA INFLAMACION EN EL ESTADO NUTRICIO:**

El metabolismo oxidativo celular es dependiente de la liberación y extracción tisular de oxígeno, si incrementa el consumo de oxígeno celular, la extracción tisular local también, esta necesidad tisular es explicada en parte por las alteraciones, en el flujo sanguíneo sistémico. Una de las principales características de la respuesta metabólica en pacientes críticos-sépticos es una pérdida acelerada de la masa muscular corporal (proteólisis) e induce a síndrome de desgaste, fatiga, atrofia y pérdida de la inmunidad. Los efectos de la insulina en metabolismo proteico ha sido difícil dilucidar en los últimos años, asociado a dificultades técnicas con experimentos en vivo, se ha observado que la administración de insulina resulta en hip aminoacidemia.

No han sido identificados los mecanismos y mediadores por los cuáles las proteínas son fraccionadas o se rompen durante la sepsis. Se ha sugerido que los metabolitos tóxicos de O<sub>2</sub> son responsables de los cambios fisiopatológicos observados durante sepsis.

Son reactantes para proteínas, lípidos, DNA, RNA, alteran su estructura y función y en consecuencia inducen lesión tisular.

Glutathion es un antioxidante endógeno, tiene la habilidad de contener el daño oxidativo por detoxificación de radicales libres y peróxidos. Se ha observado en animales que la reducción de las

concentraciones de glutatión disminuyen durante el shock circulatorio, daño a tejido muscular y empeoramiento de la función mitocondrial. De importancia significativa en la degradación de proteínas y en el transporte de glutamyl aminoácidos a través de la membrana celular.

Un patrón característico incluye reducción de glutamina libre muscular, pérdida acelerada de aminoácidos de cadena ramificada, además de reducción de síntesis de proteínas musculares.

La pérdida de glutatión y glutamina es paralela a las concentraciones séricas de glutamina, estas bajas concentraciones incrementan la susceptibilidad de daño oxidativo a tejidos y juega un papel importante en el desarrollo de severo catabolismo proteico muscular en el paciente crítico.

La disminución en el músculo esquelético de glutatión y superóxido dismutasa refleja que el tejido muscular es el más oxidativo, su mecanismo el estrés. (9) Los estados catabólicos severos con pérdida de las proteínas musculares y otros tejidos, reflejan una pérdida severa de nitrógeno corporal en un 70%.(10)

Otro de los mecanismos que influye en la pérdida de proteínas musculares es la producción de factor necrosis tumoral alfa (FNT) e IL1. FNT produce despolarización del músculo esquelético, los cambios de voltaje sirven como señal de la respuesta catabólica del músculo esquelético.

La despolarización del músculo produce incremento del flujo de calcio en condiciones de sepsis.

Citoquinas son mensajeros fisiológicos de la respuesta inflamatoria y las principales moléculas que involucran como Factor necrosis tumoral (FNT), interleucinas (IL1-IL6), interferon y factor estimulante de las colonias. Los polimorfonucleares (PMNs) monocitos/macrófagos y células endoteliales son los efectores de la respuesta inflamatoria, la activación de leucocitos incrementa la agregación leucocitaria e infiltración tisular en la microcirculación, aumenta el consumo de oxígeno y producción de citoquinas, todos influyen sobre el estado nutricional. Cuadro 1

---

#### EFFECTOS DE FNT EN EL METABOLISMO CORPORAL

---

- . Fiebre
- . Anorexia
- . Hipermetabolismo ( Incremento de consumo de O<sub>2</sub>)
- . Pérdida de peso
- . Catabolismo de las grasas
- . Catabolismo de las proteínas
- . Hipoaminoacidemia

#### Cuadro 1

---

Los eicosanoides tienen dos series de prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>, PG<sub>1-2</sub>, Tx<sub>A2</sub>) y 4 series leucotrienos (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>) son potentes mediadores inflamatorios sintetizados a partir del ácido araquidónico (aa, 20:4 omega 6) un ácido omega 6 poliinsaturado (w-6 PUFA), derivado del ácido linoléico (18:2W6).Tabla 1. Leucotrienos, efectos: LTB<sub>4</sub> quimiotaxis de PMNs, incrementa la fuga capilar. LTC<sub>4</sub>, producen vasoconstricción in vitro, in vivo, broncoconstricción, depresión de la contractilidad cardíaca y aumento de la permeabilidad capilar. Son generados por monocitos, macrófagos, neutrófilos, basófilos, mastocitos y células esplénicas.

PGI-2 es un potente vasodilatador, sus concentraciones se han correlacionado con la severidad del shock séptico. Actúa en las células del músculo liso vía receptores mediado por la activación de la guanilato ciclasa. Con la producción de PGEI 2, las células endoteliales también generan cantidades pequeñas de tromboxanos y otras variedades de eicosanoides, inhiben la agregación y adhesión plaquetaria, actúa sinérgicamente con PGE<sub>2</sub> e incrementan los efectos de la serotonina y bradiquinina, inhibe la mitogénesis de células T y B.

Tromboxanos, efectos: Agregación de plaquetas y polimorfonucleares, incremento de la adhesividad de los polimorfonucleares, vasoconstricción de lechos vasculares, especialmente coronario, pulmonar esplácnico y circuito renal, incrementa la fuga capilar, la resistencia de la vía aérea y reduce distensibilidad mecánica.

El estímulo nocivo aumenta la producción de microembolizaciones, formación de agregados plaquetarios, leucocitos y otros productos de la coagulación, la liberación de vasodilatadores del

**TABLA 1 ACIDOS GRASOS:**

<b>NOMBRE</b>	<b>ATOMOS DE CARB</b>	<b>UNIONES DOBLES</b>	<b>POSICION</b>	<b>CLASE</b>
ACETICO	2	0		
BUTIRICO	4	0		
CAPRILICO	8	0		
PALMITICO	16	0		
ESTEARICO	18	0		
OLEICO	18	1	9	w-8
LINOLEICO	18	2	9,12	w-6
LINOLENICO	18	3	9,12,15	w-3
ARAQUIDONICO	20	4	6,8,11,14	w-6

**NUTRICION EN EL ENFERMO CON SINDROME DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE**

STATE OF THE ART-33.1989

tipo endorfinas, quininas, prostaglandinas e histamina, condicionarán mayor estímulo y de acuerdo a su duración inducir a mayor deterioro orgánico.

Bihari refiere que los niveles elevados de los productos de ciclooxigenasa y lipooxigenasa en sepsis, son responsables de la disregulación microvascular relacionando VO<sub>2</sub>-Do<sub>2</sub> sus alteraciones son secuenciales y profundizan la disfunción orgánica múltiple. En especial LTB<sub>4</sub>, Tromboxano A<sub>2</sub> y FNT son capaces de amplificar la respuesta inflamatoria sistémica. La lesión tisular pulmonar induce alteraciones hidrostáticas intraalveolares, daño a los neumocitos tipo 2, disminuyen la síntesis de surfactante y alteraciones en la mecánica pulmonar y en el intercambio de gases. La lesión del endotelio vascular inducida por sepsis activa los neutrófilos dentro del parenquima pulmonar con la consecuente liberación de proteasas y elastasa de los granulos lisosomales y formación de metabolitos tóxicos de oxígeno. Estos productos amplifican la lesión del epitelio alveolar.(11)

Pirógenos endógenos como mediadores endógenos leucocitos y factor activador de linfocitos constituyen polipéptidos con peso molecular de 13,00 a 16,000 daltos, los cuáles son secretados por una amplia gama de células fagocíticas, de estos como la IL1 (interleucina 1), péptido de 16,000 daltos que influye en la actividad de linfocitos, granulocitos, macrófagos, sistema reticuloendotelial, hipotálamo, hígado y músculo.(12)

Sus acciones pueden estimular fiebre, granulopoyesis, síntesis de proteínas de fase aguda, hiperinsulinemia e hiperglucagonemia, gasto mayor de zinc y hierro por el hígado.

IL1 actúa directamente en el músculo incrementando la proteólisis. IL6 es producido por FNT e IL1 es la principal fuente de producción de proteínas de fase aguda, también llamadas factor estimulante del hepatocito o beta 2 interferón.

IL1 tiene propiedades antiinflamatorias suprime in vitro la síntesis de citoquinas proinflamatorias, tiene un papel de inmunoregulador.

PGE<sub>2</sub>, péptido de 4,000 daltos estimula directamente la proteólisis del músculo, un tercer péptido (caquectina o factor necrosis tumoral) es liberado por estimulación de macrófagos.

Los cambios condicionados por mediadores, frecuentemente inducen lesión pulmonar aguda y edema multiorgánico. Es reconocido a FNT como pivote mediador de isquemia y sepsis.

La habilidad de FNT de activar neutrófilos e incrementar la permeabilidad de la barrera vascular, hace al FNT un potente mediador en isquemia intestinal. FNT activa a células endoteliales vasculares y neutrófilos expresado en moléculas de adhesión.(13)

Al haber liberación de citoquinas los macrófagos producen grandes cantidades de metabolitos del ácido araquidónico en respuesta a endotoxinas, IL1, FNT. Las prostaglandinas son potentes mediadores inmunosupresivos, sus efectos sobre la IL6 son aún desconocidos. En SDOM la consecuencia de lesión orgánica es debido a liberación de citoquinas, predominantemente macrófagos.(14)

Las citoquinas juegan un papel central en asociación con la respuesta inflamatoria y nutricional de los pacientes críticos. Actúa con otros mediadores y promueve la movilización de aminoácidos del músculo esquelético y ácidos grasos de los almacenes de grasa. Los niveles séricos de hierro y zinc también son reducidos en pacientes con sepsis.

La disminución de hierro sérico puede inhibir la tasa de crecimiento de microorganismos y células tumorales ya que tiene un estricto requerimiento de hierro como factor de crecimiento. Los mecanismos de anemia asociados con infecciones y enfermedades inflamatorias incluyen secuestro de complejos de hierro-lactoferrina. Tanto el FNT e IL1 son conocidos como mediadores de hipofenémia, hipozincemia, y otras alteraciones del metabolismo de los elementos traza, estas deficiencias alteran la actividad de las metaloenzimas responsable del metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas además de reducir la disponibilidad del hierro, el cuál disminuye la producción de eritrocitos produciendo de manera secundaria anemia

## **METABOLITOS TOXICOS DE OXIGENO**

A razón de los nuevos descubrimientos en esta área, se ha dado una significativa importancia a la excesiva generación de radicales libres de oxígeno, ya que son un elemento desencadenante en procesos patológicos agudos y crónicos, que deterioran la respuesta del huésped a la lesión. Los radicales libres comprenden superóxidos, hidroxilos, radicales de óxido nítrico (NO). Estas especies pueden exacerbar daño al endotelio, DNA (por alteraciones en el ATP y/o muerte celular) a proteínas, y membranas celulares. Recientemente el descubrimiento de antioxidantes en especial la vitamina C, D, E, B carotenos, limitan esta respuesta. (15)(16)

Mecanismos de producción de radicales libres:

Los radicales libres son muy reactivos y especies inestables debido a la presencia de un electrón impar. La reducción del oxígeno molecular produce radicales superóxido, ocurre en las células de respiración aeróbica, del sistema transportador de electrones mitocondrial.

En condiciones anaeróbicas, la hipoxantina es producida de la hidrólisis de adenina trifosfato (ATP) activando la enzima xantina oxidasa la cuál cataliza la producción de xantina y la liberación de superóxido. Las células endoteliales, activan la xantina oxidasa, ocurre en respuesta a activación de neutrófilos y de algunos mediadores peptídicos. Figura 2

El incremento de la actividad de la xantina oxidasa esta asociada con incremento en la concentraciones de radicales libres y evidencia daño celular, además de incrementar las concentraciones de lactato, ocasionando alteraciones en el control de la microcirculación, isquemia en varios tejidos, daño por reperfusión, síndrome dificultad respiratoria progresiva del adulto (SIRPA) por daño capilar, además una rápida reanimación para restaurar el flujo sanguíneo resulta en reperfusión de tejidos lo que condiciona liberación de xantina oxidasa mediado por los radicales libres.

Antioxidante es una substancia que cuando este presente a bajas concentraciones es comparada con una substancia oxidable retrasando significativamente la oxidación de los substratos.

El termino sustrato oxidable incluye casi todas las células vivientes, además de proteínas, lípidos, carbohidratos. (18)

Existen antioxidantes endógenos que están agrupados en 4 grupos:

- 1.- Compuesto de bajo peso molecular (vitamina C, E, B caroteno).
- 2.- Grupos donadores de sulfhidrilo ejem ; glutatión.
- 3.- Proteínas con grupos sulfhidrilo.
- 4.- Enzimas como superóxido dismutasa, catalasa.

El sistema citocromo oxidasa mitocondrial consume la mayor parte de O<sub>2</sub> disponible, y provee a las células el 90-99%. Los mecanismos de defensa incluyendo superóxido dismutasa, catalasa, peroxidasa que están en todas las células eucariotas. La superóxido dismutasa (SOD) cataliza la dismutación del radical libre superóxido a peróxido de hidrógeno en este paso el anión superóxido no esta disponible para reaccionar con peróxido de hidrógeno para generar hidroxilo. Superóxido dismutasa (SOD) se encuentra dentro de la mitocondria o matriz mitocondrial, citoplasma y liquido extracelular. Dentro de la mitocondria mantiene manganeso como sitio activo, mientras que SOD citoplásmico contiene cobre y zinc. Catalasa, cataliza la rotura de peróxido de hidrógeno tóxico directamente a agua, previene por tanto la generación secundaria de intermediarios tóxicos como radical hidroxilo.

La glutatión peroxidasa, oxida dos moléculas del grupo glutatión a disulfuro de glutatión reductasa, los hidroperóxidos en presencia de NADPH. Hay dos formas de glutatión peroxidasa: La enzima que contiene selenio y puede catalizar al peróxido de hidrógeno e hidroperóxido lipídico y la glutatión peroxidasa que no contienen selenio, no puede catalizar la detoxificación del peróxido de hidrógeno. Figura 3

Son compuestos que inhiben la cadena de reacciones de radicales libres, ocurre por remoción de precursores de metabolitos tóxicos de O<sub>2</sub> por inactivación de catalasa (antioxidantes primarios), ejem: Glutatión peroxidasa. El ciclo redox del glutatión, es un balance dinámico entre el glutatión reducido (GSH) y glutatión oxidado (GSSG) representa uno de los mecanismos antioxidantes mas importantes de las células endoteliales. La oxidación de GSH a GSSG protege contra radicales libres y peróxido lipídico mediante el daño a importantes componentes biológicos así como oxidación irreversible de sulfhidrilo. GPX no solo cataliza la detoxificación de peróxidos lipídicos de las membranas celulares por fosfolipasa A2, también reduce el peróxido de hidrógeno.

Figura 2 **ANTIOXIDANTES Y APOYO NUTRICIO**

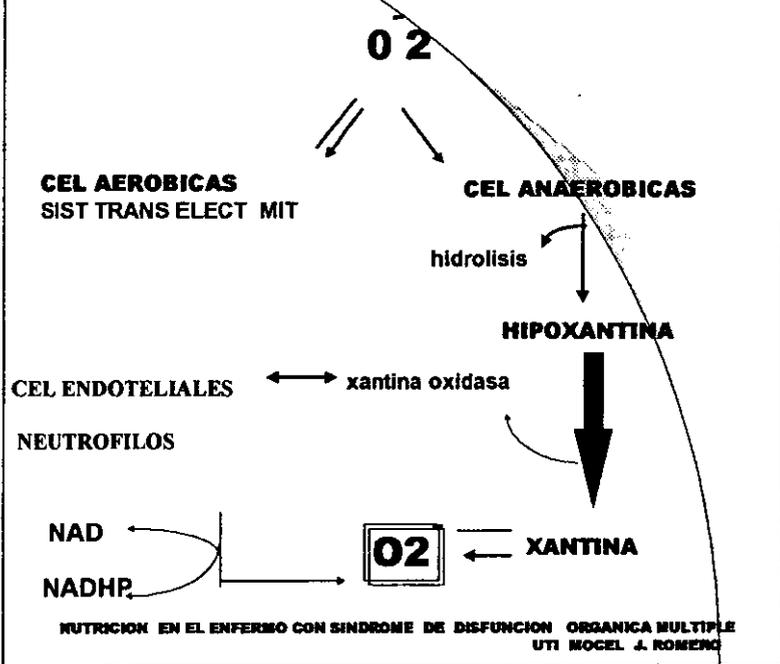
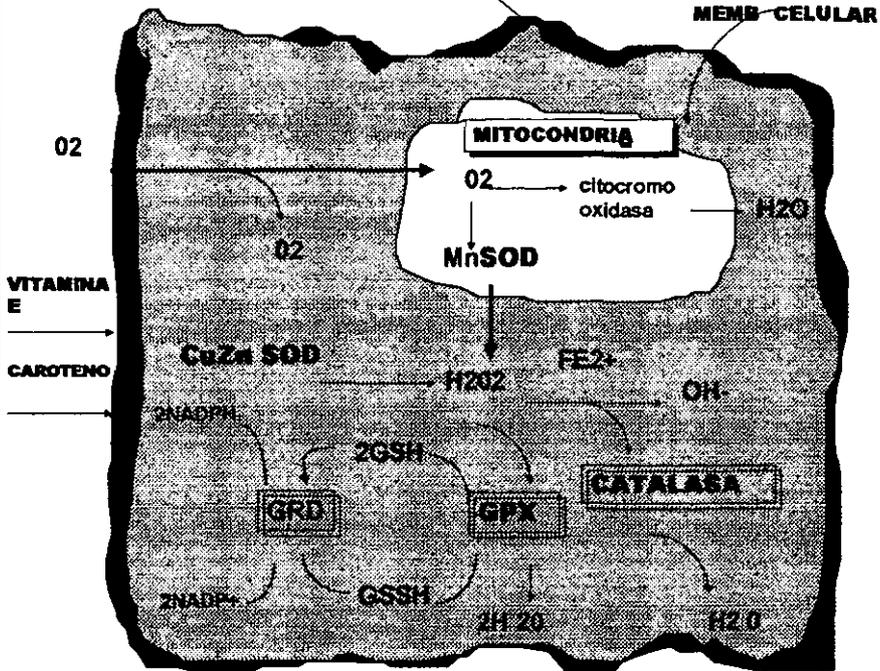


FIG 3

### SISTEMA ANTIOXIDANTE ENDOGENO



NUTRICION EN EL ENFERMO CON SINDROME DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE

GSH es sintetizado en forma de ácido glutámico, cisteína, glicina, en dos reacciones ATP dependientes. Una función antioxidante de glutatión requiere de la reducción de GSSG el cuál forma un complejo antioxidante involucrando. GSSG es reducido de regenerar GSH, esta reacción de catalizada de la glutatión reductasa y requiere reducir (NADPH) difosfato de adenina nicotinamida como un donador de hidrógeno. Las células endoteliales son constantemente expuestas por influencias tóxicas, influenciada por un gran cantidad de componentes sanguíneos no fisiológicos y fisiológicos.

Ácidos grasos son derivados de triglicéridos ricos en lipoproteínas y han sido propuestos como lesivos al endotelio, es uno de los factores más importantes que inducen aterosclerosis. El papel de estrés oxidativo es uno de los procesos controversiales de ácidos grasos, median la lesión en el endotelio.(19)

Los ácidos grasos poliinsaturados son particularmente vulnerables al ataque de los radicales libres por procesos de abstracción de hidrógeno, causando daño a la membrana, una irreversible reacción ocurre cuando los ácidos grasos insaturados reaccionan con radicales oxígeno en presencia de hierro. El hierro facilita la descomposición de los peróxidos lipídicos para producir muchos productos, entre ellos aldehídos citotóxicos y gases de hidrocarburo y promueve la generación del radical hidroxilo a partir de peróxido de hidrógeno vía la siguiente reacción ( $H_2O + Fe^{2+} \rightarrow \cdot OH + Fe^{3+}$ ).

El hierro también está involucrado en la generación del radical superóxido y del peróxido de hidrógeno por aceleración de la oxidación no enzimática de dichas moléculas, como epinefrina y glutatión.

Las bajas concentraciones de Vitamina C incrementan la peroxidación lipídica. La Vitamina E y alfa tocoferol previene la lipoperoxidación lipídica por reacciones preferentes reactivas con peroxy y radicales alcoxy que son formas no tóxicas, estables al radical tocoferol.

Las consecuencias de la peroxidación lipídica incluyen disminución de fluidos de membranas y pérdida de los eslabones de membranas proteicas. Las membranas plasmáticas son especialmente vulnerables a reacciones de radicales libres (RL). Los radicales libres extracelulares encontrados en la membrana plasmática son el primer sitio de contacto con las células, los radicales hidroxilo y superóxido atacan los lípidos de la membrana, también a las proteínas transmembrana, y oxidan aminoácidos. Subsecuentemente las reacciones prosiguen al interior de las células donde los RL lesionan DNA, destruyen la actividad enzimática de los nucleótidos, cambia el estado redox de fosfato de nicotin adenin dinucleótido, altera las enzimas dependientes de tior, cambios en la actividad del metabolismo de los lípidos, daño a las proteínas y estructura de la membrana. El incremento de los productos de peroxidación lipídica plasmática están asociados con incremento del consumo de oxígeno.

Se ha observado que la disfunción plasmática es atenuada por alopurinol.

En el hombre, la enfermedad incrementa la formación de especies reactivas, es evidente que éstas especies reactivas son producto derivado de los neutrófilos que inducen lesión orgánica.

Por ejemplo, en el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto, el daño es mediado por el flujo de neutrófilos dentro del pulmón, donde se producen una serie de reacciones que favorece la activación de prostaglandinas, leucotrienos, enzimas proteolíticas como la elastasa.

Inactiva a las proteínas (como la alfa 1 antitripsina) dentro del pulmón y daña sus fibras elásticas.(20) Específicamente, la activación de agregación de leucocitos en la microvasculatura pulmonar libera radicales libres de oxígeno y son capaces de atacar a los ácidos grasos poliinsaturados en la membrana lipídica e inician los procesos de peroxidación lipídica, culminando con graves consecuencias con relación a incremento de la permeabilidad alvéolo capilar.(21)

El radical superóxido es el mayor componente de la producción de oxidantes cuando las células fagocíticas son activadas. El radical superóxido es el menos activo de los radicales libres excepto del radical alfa-tocoferol. Sin embargo, el metabolismo de los radicales superóxido es la guía de su alta actividad biológica.

La ocurrencia de especies de oxígeno reactiva como prooxidantes es atribuible a la vida aeróbica normal. El estrés oxidativo es asociado con alteraciones en el balance entre oxidantes y antioxidantes en favor de los prooxidantes. La vida aeróbica es caracterizada por un estado formador y balance entre prooxidantes y su consumo por antioxidantes.(22) El balance entre oxidantes y antioxidantes determina la función celular inmune, no solo para mantener la integridad

y funcionamiento de la membrana lipídica, proteínas celulares y ácidos nucleicos sino también para el control de las señales de transducción y genes de expresión en células inmunes. Figura 4. El sistema celular inmune es particularmente sensible a cambios en el balance de oxidantes y antioxidantes ya que los ácidos grasos poliinsaturados se encuentran en un alto porcentaje en la membrana plasmática.

En personas de edad avanzada es más notoria la depresión del sistema inmune, el estrés oxidativo favorece la supresión de producción de interleucina 2, fosforilación de tirosina, reducción del calcio intracelular, in vitro.- disminución de la proliferación mitogénica, disminución de las señales de activación temprana.

In vivo.- Incremento en la incidencia de anérgia, disminución de la respuesta a anticuerpos primarios. (23)

En shock séptico y SDOM el balance entre oxidantes y antioxidantes es importante ya que en estas dos alteraciones existe un incremento de radicales libres derivados de oxígeno lo que condiciona depresión de los antioxidantes plasmáticos.

Es evidente que los radicales libres tienen efectos y son involucrados en la patología de sepsis y SDOM y su participación se puede concluir en:

1.- La porción de ácidos grasos poliinsaturados de la membrana lipídica son sensibles al ataque de abstracción de hidrógeno en el paciente con sepsis. Los productores de la degradación lipídica como malondialdehído incrementa en asociación con SDOM.

2.- La administración de antioxidantes el cual la vitamina E ha demostrado disminuir la degradación de los productos de peroxidación lipídica y mejora la sobrevida .

3.- La administración de antioxidantes como atrapadores disminuye los efectos de la sepsis ya que existe un gran disminución en la concentración circulatória de componentes de defensa de plasma antioxidante.(24)

Selenio componente integral de glutatión peroxidasa, efectivo en restaurar en mucho las funciones empeoradas por deficiencia de vitamina E. La deficiencia de atrapadores de radicales libres (RL) como en la deficiencia de vitamina E, Vitamina C, selenio están involucrados como signos consistentes de producción de metabolitos tóxicos de O<sub>2</sub> lo cual incrementa la fragilidad de los eritrocitos en deficiencia de vitamina E.

## **OXIDO NITRICO**

El óxido nítrico (ON) es una de las moléculas más versátiles, su papel en la sepsis y en la inflamación ha sido sujeta a intensas investigaciones desde su descubrimiento en 1987. El óxido nítrico (ON) es un radical inestable con características únicas que define sus funciones biológicas, incluyen citotoxicidad de bacterias, hongos, parásitos, apoya a quimiotaxis, regula el tono vascular, inhibe la agregación plaquetaria, y trombosis, detoxifica a radicales libres. Durante los estados de sepsis, ON es producido cuantitativamente el cual es inducido por varias citoquinas inflamatorias y lipopolisacáridos El incremento en la síntesis de ON incrementa la demanda de arginina en diversos tipos celulares como células endoteliales vasculares, macrófagos, hepatocitos.(25)

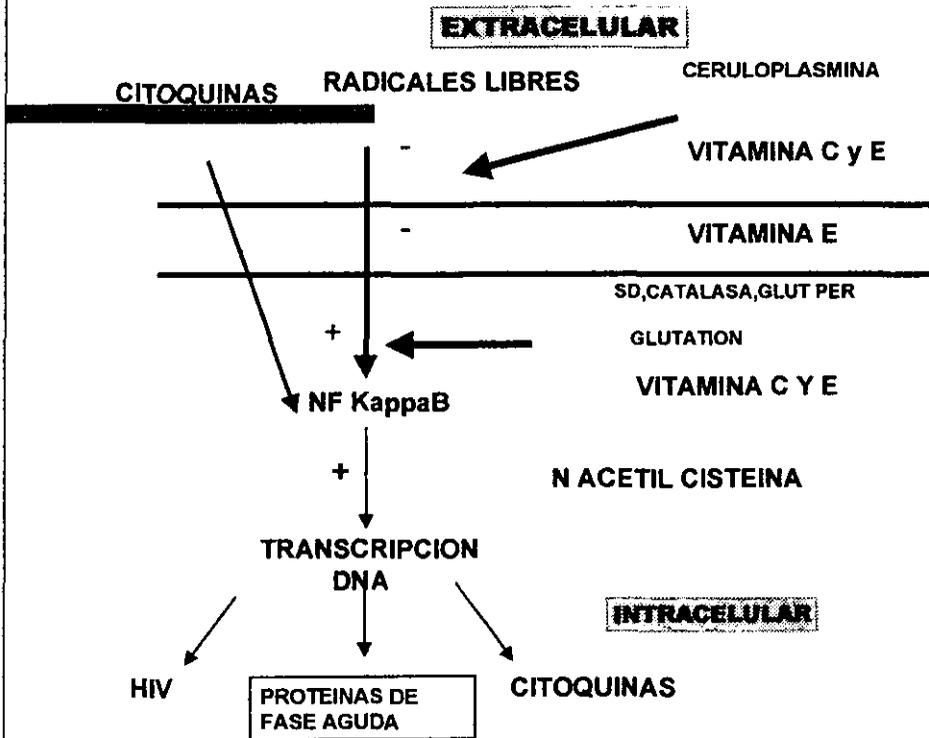
Es producido por la oxidación de 5 electrones y de uno de los dos equivalentes nitroguanidino de L arginina. Esta reacción produce ON y citrulina, requiere de oxígeno molecular, consume 1.5 moléculas de NADPH y es catalizado por óxido nítrico sintetasa (ONS). La enzima ONS es activada por algunos cofactores, incluyendo calmodulina, flavin adenin dinucleótido y tetrahidrobiopterin. Existen tres distintas isoformas de ONs, una encontrada en las células endoteliales, en el citosol del sistema nervioso periférico y central, la tercera isoforma es inducida por citoquinas inflamatorias o endotoxinas, su terminación (iONS). Puede ser expresado por una amplia variedad de células, incluyendo macrófagos, hepatocitos, entre otros.

Ha sido reconocido desde 1981 su participación en sepsis, incrementa la producción de nitratos y nitritos. Es un regulador de tono vascular por su acción de factor relajador del endotelio, que es liberado de las células endoteliales.

Las células endoteliales son capaces de producir óxido nítrico, también tiene su origen por ser derivados de nitritos orgánicos derivados de L arginina por acción de ON sintetasa.

La L-arginina es un sustrato fisiológico usado como donador de nitrógeno. La tasa de síntesis de L-arginina depende de su biodisponibilidad, siendo importante identificar las fuentes de arginina y determinar como son ellos regulados. La L-arginina intracelular es degradada solo de la

**FIGURA 4 EFECTOS ESTIMULATORIOS DE RADICALES LIBRES (RL) Y CITOQUINAS**



Interacción de RL, citq. y sustancias exógenas, repleción antioxidantes y suplementación individual. Efectos estimulatorios de RL en genes de expresión de citoquinas y puntos en los cuáles los antioxidantes ejercen influencia moduladora.

**NUTRICION EN EL ENFERMO CON SINDROME DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE**

Grimble F. New horizons vol2 n2 1994 175-185

degradación proteica, gasto celular o de la síntesis endógena. La biosíntesis de arginina ocurre primariamente en el hígado como parte del ciclo de la urea y también en el riñón.

Esta vía metabólica involucra la conversión de citrulina a arginina por arginino sintetasa y argininosuccinato liasa usando aspartato como donador de nitrógeno. El óxido nítrico es derivado de L-arginina por óxido nítrico sintetasa en una variedad de células y actúa como mensajero intracelular y extracelular, requiriendo cofactores como la calmodulina, dinucleótido de adenínflavina (FAD), mononucleótido de flavina, estas presentan gran afinidad al hierro. ON activa a la guanilato ciclasa soluble por unión del grupo Hem el cuál incrementa la la producción de guanilato ciclasa 3,5 monofosfato (GMPC). El incremento de GMPC causa disminución de la concentración de calcio intracelular obteniendo relajación de músculo liso y vasodilatación. Como el óxido nítrico difunde en el espacio intravascular éste es inactivado por la combinación con hemoglobina y forma un grupo nitrosilhemoglobina el cuál rápidamente convierte a metahemoglobina. La Metahemoglobina es reducida por metahemoglobin reductasa siendo su producto final los nitratos.(29). FIGURA 5

Si tomamos como modelo los estados de sepsis, la liberación de endotoxinas origina síntomas y signos además de alteraciones bioquímicas con el consecuente desarrollo de shock séptico, las endotoxinas causan lesión directa a las células endoteliales y neutrófilos, producen óxido nítrico, otro radical que reacciona ávidamente con el superóxido mediante NADPH oxidasa para formar peroxinitrito, eventualmente se descompone en un radical hidroxilo altamente tóxico.

El óxido nítrico tiene dos propiedades, una derivada del endotelio y otra derivada de los nitritos orgánicos, ambos constituyen un radical libre y son inestables.

ON es importante en la regulación del tono vascular, producido por L-arginina por acción de óxido nítrico sintetasa, es responsable también de activación de citoquinas causando excesiva relajación vascular, constituye una de las bases moléculares del shock séptico. Por otro lado la enzima superóxido dismutasa cataliza la conversión de superóxido de hidrógeno a ácido hipocloroso, que tiene efecto antibacteriano, sin embargo en presencia de cobre, hierro libre, el peróxido de hidrógeno es reactante y condiciona daño por reactivación de radical hidroxil, condiciona mayor inflamación.

La inducción de sintetasa de óxido nítrico y producción de óxido nítrico puede ser el resultado final del estímulo de la cascada de citoquinas proinflamatorias durante la sepsis. Esta molécula puede ser un mediador de la actividad bactericida la cuál puede beneficiar a la respuesta inmune del huésped durante la infección. La sobreproducción de citoquinas proinflamatorias produce sobreproducción de ON, que puede deteriorar al huésped.

El óxido nítrico en presencia radicales libres puede inducir daño celular por activación de radicales peroxinitrito y especies hidroxilo y dañar a los ácidos grasos poliinsaturados, a membranas celulares, organelos, proteínas, o DNA.(26)(27)(28). Figura 6.

**Consecuencias de radicales libres y defensas antioxidantes en Nutrición:**

Incremento en las demandas de requerimientos protéicos, aminoácidos específicos, deficiencia de elementos traza, alteraciones e intensidad de los procesos inflamatorios. Una disminución de proteínas en la dieta reduce las concentraciones de glutatión en hígado y pulmones.(29)

La importancia de mantener niveles adecuados de Vo2 y DO2 es básicamente evitar estados de hipoperfusión sostenida, deteniendo de esta manera progresión sistémica.

Todo lo anterior justifica el hablar sobre un plan terapéutico encaminado a ofrecer un manejo multisistémico adecuado e incluir un plan nutricio/metabólico óptimo, encaminado a revertir todos estos procesos.

FIGURA 5 **OXIDO NITRICO(NO), EFECTOS FISIOLOGICOS.**

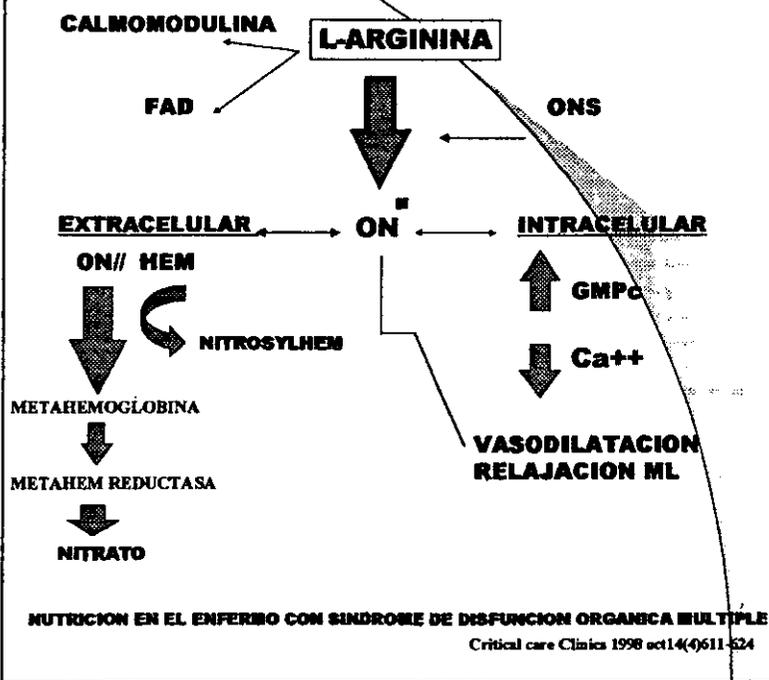
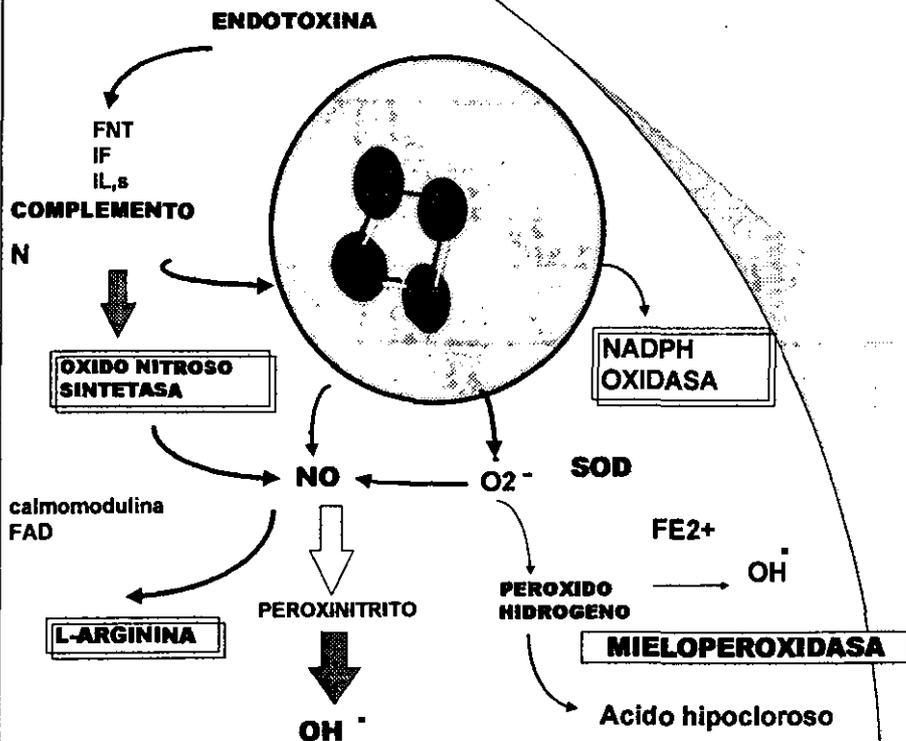


FIGURA 6

# ACTIVACION DE RADICALES LIBRES



NUTRICION EN EL ENFERMO CON SINDROME DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE

Mayo Clinic Proc.1989;64:1118 a 1132

## FUENTE DE SEPSIS DE ORIGEN INTESTINAL:

Claude Bernard en 1856, propone por primera vez el concepto de barrera de defensa de la mucosa intestinal, ofreciendo un concepto avanzado de función endocrina y de inmunocompetencia. (30)

En la actualidad se reconoce la importancia del tubo digestivo en la producción de sepsis de origen intestinal. La motilidad intestinal, absorción y secreción son alterados, en los pacientes críticamente enfermos, y están en relación a los estados de shock, isquemia intestinal y endotoxemia.

La mucosa intestinal es particularmente sensible a la lesión por una variedad de mecanismos como disminución de flujo sanguíneo de la mucosa, cortocircuitos mesenterios, incremento de la demanda de oxígeno y lesión por reperusión, con producción de una respuesta inflamatoria variable, por liberación a la circulación de citoquinas y bacterias. El intestino responde a esa lesión con acidosis intramucosa, incremento de la permeabilidad intestinal, translocación de endotoxinas y otros patógenos. (31) **Figura 7**

Factores que intervienen para condicionar disfunción gastrointestinal lo que predispone intolerancia parcial o total a la vía enteral:

1.- Hipoalbuminemia y/o síndrome de fuga transcápicar. Ocurre comúnmente en los pacientes con sepsis, inmunodeprimidos, y como resultado edema de la mucosa intestinal, empeoramiento de la peristalsis yeyunoileal, debilitamiento de las líneas de sutura intestinal (anastomosis), malabsorción, trastornos de permeabilidad, crecimiento bacteriano, esto por disminución de los transportadores de aminoácidos a través de la pared intestinal y deaminación de aminoácidos por bacterias, y exceso en la producción de amoníaco. Las alteraciones de la permeabilidad intestinal provocan secuestro de albúmina, predispone frecuentemente a la formación de íleo intestinal. Se han correlacionado los niveles de albúmina con disminución de la capacidad de absorción e incremento la absorción de agua dentro del intestino, esta acumulación de agua dentro del intestino refleja el punto de partida para condicionar íleo intestinal.

El edema de la mucosa interfiere con el fluido de líquidos y electrolitos a través de la pared intestinal, en consecuencia los pacientes con hipoalbuminemia menor de 2.35 mg/dl pueden desarrollar diarrea, a mayor grado de hipoalbuminemia, mayor grado de intolerancia intestinal, además de ser factor pronóstico. En condiciones normales el agua es absorbida en el tracto gastrointestinal por difusión pasiva en el epitelio de la mucosa intestinal, siendo la primera área de absorción el intestino delgado mediante flujo sanguíneo y capilares linfáticos depositados dentro de la circulación sistémica. Los péptidos biogénicos son rápidamente absorbidos en estos sitios. Las fuerzas que gobiernan el flujo de sangre a través de los espacios intersticiales-capilares son denominadas fuerzas de Starling.

En muchas ocasiones se interrumpe la dieta enteral por diarrea, predisponiendo solo desnutrición mayor y balance negativo de N<sub>2</sub>. Evidentemente que la hipoalbuminemia es de origen multifactorial, en estudios realizados por Brinson demostró que existe una correlación de niveles séricos disminuidos y albúmina menor de 2.6 mg/dl, una de las alternativas para mejorar esta condición es la administración de péptidos e incremento de las concentraciones de albúmina a 0.08 g/dl/día. (32)( 33)

2.-Otros factores que predisponen a translocación de bacterias son agentes vasoactivos, y regímenes con bloqueadores H<sub>2</sub>.

Esta terapia antiácida inicialmente descrita por Atherton en 1978, demostró en pacientes que son sometidos a tratamiento profiláctico por úlceras de estrés, el crecimiento bacteriano era dependiente del pH elevado y éste predispone a neumonías nosocomiales, debido a la transmisión retrograda de contenido gástrico y colonización traqueal.(34)

3.- Dietas enterales e hiperosmolares, no solo pueden romper las bacterias sino que también pueden desarrollar atrofia de la mucosa intestinal y alterar los mecanismos de defensa antibacteriana del intestino.

4. Contaminación de preparados enterales.

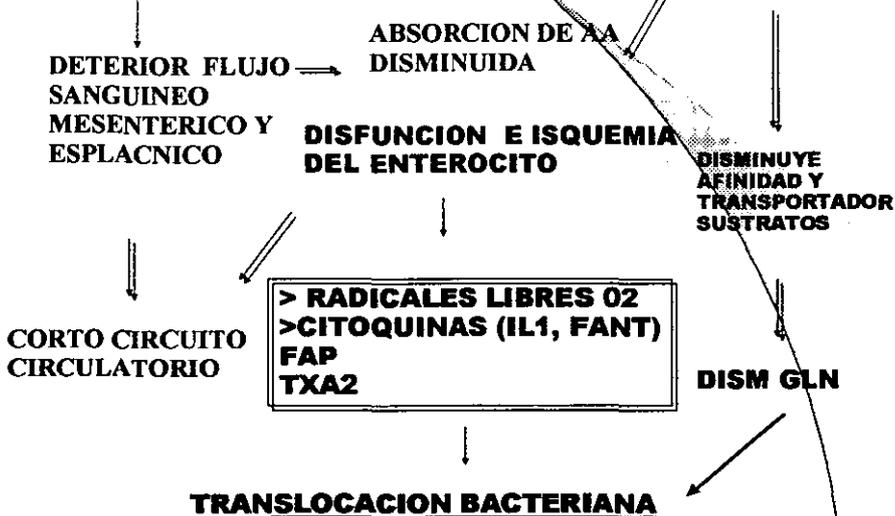
5.- Endotoxemia:

Condicionan una gran respuesta inflamatoria sistémica. La pérdida de la barrera intestinal incrementa el paso de bacterias a través del flujo portal, donde son depuradas por el sistema reticuloendotelial, el daño a sistema reticuloendotelial condiciona efectos importantes al hígado,

FIGURA 7 **DISFUNCION ABSORCION INTESTINAL**

**MECANISMOS EXTRACELULARES**

**MECANISMOS INTRACELULARES**



**NUTRICION EN EL ENFERMO CON SINDROME DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE**

Gardiner K, Barbuti A. Intestinal aminoacid absorption during sepsis  
JPEN1993 17:277-28

induce secreción de macrófagos hepáticos que pueden deteriorar directamente la función hepática en asociación con los factores de lesión orgánica.(35)(36)

Las endotoxinas atraen los neutrófilos hacia el hígado y lo activan. Si la bacteria invade al huésped, los neutrófilos migran a través de la pared de los vasos y condicionan respuesta inflamatoria. La quimiotaxis depende del reconocimiento de la unión de factores quimiotácticos derivados del sitio de infección por receptores específicos en la superficie de los neutrófilos.

Sin embargo aún no es conocido como los neutrófilos infiltran al hígado el cuál es distante a los sitios de infección locales.

Los pasos que describen la patogénesis de la lesión hepática son:

1.- Por incremento de endotoxina en la vena porta.

Las endotoxinas, bacterias gram negativas dentro del flujo sanguíneo de la vena portal.

El segundo paso: Producción de mediadores químicos incluyendo LTB<sub>4</sub> y FNT por endotoxinas estimulantes de macrófagos hepáticos de acuerdo a número de receptores para neutrófilos.

La adhesión de neutrófilos a las células endoteliales sinusoidales es uno de los más importantes eventos tempranos de lesión hepática. Los neutrófilos pueden liberar su enzima lisosomal intracelular y causar lesión al hepatocito.

La elastasa no es específico, pero potente activador de la coagulación, como resultado coagulación intravascular difusa que puede ocurrir en los sinusoides.

Por último la endotoxemia activa a los neutrófilos y produce liberación de radicales libres de oxígeno, estos producen lesión por oxidación de las membranas lipídicas, incrementan la lipoperoxidación celular y subcelular en los organelos de las membranas. Durante los estados de sepsis, el incremento del flujo sanguíneo total y disminución del flujo sanguíneo renal y mesentérico está presente, IL1 disminuye los niveles circulantes de glutamina mesentérica. En el hígado existe una distribución del flujo sanguíneo microvascular al interior de los lóbulos hepáticos, los cuáles tienen áreas de hipoperfusión y están relacionadas con incremento del gasto cardíaco, éstas áreas hipoperfundidas en el hígado contribuyen al daño celular y permiten activar por esta vía SDOM. IL1 disminuye los niveles circulantes de glutamina mesentérica, en las mucosas intestinales tiene un efecto similar sobre la glutaminasa. (37)

Al inicio de la enfermedad crítica con el intestino en reposo después de haber sufrido algún tipo de lesión, y la falta de nutrientes intraluminales produce atrofia de la mucosa y disminución de las secreciones digestivas. La fase inicial de esta atrofia intestinal es reversible si se inicia una nutrición enteral temprana, estos incrementan el trofismo intestinal y predisponen a una profilaxia del síndrome de disfunción orgánica múltiple. En el paciente crítico el lumen del intestino delgado se coloniza de bacterias y la microflora natural se disrumpe, esto incrementa la permeabilidad con translocación de bacterias y transmigración de endotoxinas a través de la mucosa intestinal.

Evidentemente que las endotoxinas son los mayores componentes lesivos los cuáles migran a través de la mucosa intestinal, son compuestas de lipopolisacáridos componentes de la pared bacteriana las cuáles son absorbidas en pequeñas cantidades dentro del torrente sanguíneo y eficientemente detoxificadas por las células de Kúpffer, este cambio en la función de barrera intestinal es inducido por isquemia mesentérica, los cambios a nivel estructural del enterocito, con disminución en el almacenaje de energía (ATP) como resultado del metabolismo anaerobio que reduce el transporte de sustratos intraluminales así como cambios en la perfusión condicionado por corto circuitos mesentéricos que predisponen mayor isquemia intestinal, hipoxia local, y producción acidosis dentro la mucosa, la consecuencia de estos últimos es la pérdida de las uniones intraepiteliales, del cemento intraepitelial, de la habilidad del intestino en absorber aminoácidos y depende de el número de moléculas transportadoras y de su afinidad a los aminoácidos, con una severa pérdida de la capacidad de absorción del tracto digestivo.(38)

---

## SEPSIS E INTESTINO DELGADO

---

CIRCULACION	Aumenta la resistencia vascular mesentérica Disminuye el flujo sanguíneo mesentérico
ESTRUCTURAL	Edema de la mucosa y submucosa Hemorragia mucosa Ruptura de uniones intraepiteliales
FUNCION EN RELACION EXTRACCION MESENTERICA ACTIVIDAD METABOLICA	Disminución de O <sub>2</sub> , glutamina, glucosa.  Disminuye la utilización de glucosa y glutamina Disminuye la actividad enzimática de la mucosa
BARRERA	Aumenta la actividad intestinal  Aumenta translocación bacteriana.

---

Cuadro 2. (39) JPEN;1993;17(3)277\*283

Las alteraciones del tracto gastrointestinal son particularmente susceptibles a la demanda de oxígeno. Sheppard encontró que el consumo de oxígeno intestinal es muy sensible a cambios en la PO<sub>2</sub> y evidentemente al bajo flujo, todo esto dependiente del consumo de O<sub>2</sub>. Estos autores encuentran una correlación directa entre disponibilidad de oxígeno esplácnico y el pH de la mucosa gástrica, ya que implica presencia de tejido regional isquémico.(40)(41)(42)(43)

La respuesta de la barrera intestinal por los cambios inflamatorios activarán la producción de macrófagos, neutrófilos, y complemento con la consecuente liberación de mediadores de lesión que condiciona trombosis microvascular y lesión endotelial, con la consecuente falla secuencial de órganos.

Esta producción de mediadores e incremento del catabolismo protéico exige al hígado la modulación de la respuesta para la síntesis de proteínas de fase aguda, estos incluyen:

1.-Alfa dos macroglobulina, fibrinógeno, inhibidores de las proteasas como alfa 1 antitripsina, limita la inducción de daño por los macrófagos. Macrófagos son células multifuncionales que juegan un papel central en las defensas del huésped no solo en presencia de antígenos específicos de linfocitos y actividad antimicrobiana sino también actúan como células secretoras durante la respuesta inflamatoria produciendo variedad de citoquinas como FNT, IL1, IL6, la constante activación de macrófagos puede resultar en una abundante producción de mediadores inflamatorios.

2.- Ceruloplasmina- Transporta cobre.

3.- Proteína C reactiva- Aumenta la fagocitosis.

4.- Fibrinógeno.- Fuente de fibrina y formación de coágulo

5.- B-2 microglobulina- Inhibe trombina, tripsina, pepsina, limita daño.

6.- FNT, IL alfa, B, IL6 interferon, se han confirmado como los mayores reguladores de la fase aguda (genes de expresión) basado en el descubrimiento de los receptores de las células de superficie.

Estos ejercen un efecto antiinflamatorio para obtener síntesis proteica, favoreciendo con esto una importante función de citoprotección. Interactúan con las células de Kupffer estimulan principalmente IL6 para inhibir los efectos de óxido nítrico, estimulan la síntesis proteica hepática lo que favorece la síntesis de proteína de novo.

Todos los cambios de absorción condicionados por la sepsis limitan la disponibilidad de sustratos intraluminales, el enterocito sufre empeoramiento de su actividad y reduce la síntesis de proteínas necesarias para la absorción de sustratos.

La adecuada oxigenación de los tejidos es un prerrequisito para la adecuada oxidación de los nutrientes, el metabolismo oxidativo depende fundamentalmente de la capacidad de liberación y extracción de oxígeno eficiente.

**Conclusión:**

El conocimiento del aspecto fisiopatológico y molecular, permitirán en años futuros descubrir y desarrollar nuevos elementos biológicos, efectivos, seguros, que permita modular la respuesta orgánica, e inmunológica.

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología que involucran todas las respuestas explicadas con anterioridad permiten modificar el plan de manejo desde un punto de vista ordenado, teórico-práctico, selectivo, intenta, "atenuar" la respuesta exacerbada del huésped a la lesión, y frenar la hipercatabolia. La combinación de sustratos enterales y parenterales parece ser ahora el elemento clave en busca de detener las diferentes respuestas exacerbadas del huésped que condicionan pérdida o agotamiento de sustratos endógenos también moduladores de la respuesta del huésped a la lesión, su participación en el manejo del paciente en estado crítico es fundamental.

## ESTIMACION DE LOS REQUERIMIENTOS ENERGETICOS:

El gasto de energía (EE) se define como el número de kilocalorías gastadas en un periodo de 24 horas, éste valor a menudo se estima desde un gasto de energía basal predicho (BEE gasto de energía basal) por la fórmula de Harris y Benedict, incluye edad, sexo y tamaño corporal individuales. Los factores de estrés se estiman tradicionalmente y es proporcional al nivel y actividad física y el estado específico de enfermedad de pacientes sin embargo, las mediciones clínicas precisas de BEE han sido cuestionadas ya que sobrestima aproximadamente en un 20%. CUADRO 3 BEE es también medido por calorimetría indirecta utilizando la carta metabólica que mide las concentraciones de oxígeno y bióxido de carbono en el gas inhalado y exhalado, mediante multiplicar a estas concentraciones por la ventilación mínimo exhalada, la carta metabólica puede determinar con precisión las tasas de utilización oxígeno y la producción de bióxido de carbono respectivamente. La ecuación de weir convierte estos datos primarios en una estimación de EE. CUADRO 4 En un paciente sedado con una dieta estable el EE debe de reflejar el gasto energético en reposo (REE gasto de energía en reposo) . Sin embargo hay variabilidad considerable en el EE que resulta durante el estrés metabólico de los estudios diagnósticos y terapéuticos de rutina en la UCI. Los pacientes que duermen utilizan 10% de menos oxígeno que los pacientes despiertos pero en reposo y 25% menos que los pacientes activos.

Otro factor que potencialmente confunde es el fenómeno de la termogénesis inducida por la dieta (DIT termogénesis inducidas por la dieta) la DIT se refiere al BEE gasto energético que se necesita para la absorción procesamiento y almacenaje de nutrientes DIT depende de la composición de la fórmula con rango de 30 a 40%, para proteínas 6 a 8%, para carbohidratos y 2 a 3% para lípidos. La imprecisión de las fórmulas predictivas para la valoración nutricional puede conducir a régimen de alimentación y potencialmente dañinos, el 41% de los pacientes están sub- alimentados y 27% sobrealimentados cuando se utilizan las fórmulas tradicionales.

Para estimular los requerimientos nutricionales en los pacientes críticamente enfermos con enfermedad pulmonar la subalimentación puede perpetuar la debilidad muscular, mientras que la sobrealimentación incrementa la producción de bióxido de carbono que requiere de un trabajo ó incremento de la respiración necesario para lograr la ventilación más estable en los pacientes más catabólicos tales como aquellos con sepsis grave.

La precisión de la calorimetría indirecta depende de muchas variables, ésta se reducirá en pacientes que requieren de concentraciones de oxígeno inspirado altas por ejemplo: una persona con un aire de superficie de 1.7 m<sup>2</sup> tiene una absorción de oxígeno de descanso de aproximadamente 240 ml esta misma persona respirando oxígeno al 100% con una ventilación minuto de 10.000 ml/mi tendría una absorción de oxígeno que representará solo 2.4% de la cantidad total disponible (240ml/10.000ml X 100). No son precisas las concentraciones de oxígeno inspirado mayores de 50 a 60%, otras fuentes de error incluye las goteras sistémicas, el efecto de la presión del vapor del agua, los cambios en la distensibilidad de la tubería del ventilador y los errores en la calibración. No hay estudios que se dirijan si el uso de rutina de la calorimetría indirecta mejora el resultado de una estancia en UCI, actualmente la calorimetría indirecta pudiera observarse mejor como una herramienta de investigación que una parte necesaria en la atención y manejo del paciente, aunque es factible valorar periodos de medición de 6 a 24hrs y solo en pacientes selectos .

**Cuadro 3 ESTIMACION GASTO DE ENERGIA  
HARRIS Y BENEDICT**

$$\text{GEB(M)} = 66.473 + (13.7516)XW + (5.0033XH) - (6.755XA)$$
$$\text{GEB(F)} = 6555.0955 + (9.5634xW) + (1.8496xH) - (4.6756xA)$$

Donde W (peso Kg), H(talla en cm), A (edad)

**NUTRICION EN EL ENFERMO CON SINDROME DE DISFUNCION ORGANICA  
MULTIPLE**

**ICM1993:19:129-136**

**CUADRO 4**

**ESTIMACION DE GASTO ENERGIA,  
ECUACION DE WEIR**

$$EE = 1440 \times (3.94 \times VO_2) + (1.11 \times VCO_2)$$

**DONDE: EE 1440= MIN/ 24HRS**

**VO<sub>2</sub>= O<sub>2</sub> (UTILIZACION DE O<sub>2</sub>)**

**VCO<sub>2</sub>= CO<sub>2</sub>, PRODUCCION POR MIN**

**NUTRICION EN EL ENFERMO CON SINDROME DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE**

**Intensive care Medicine:1993;9:129-136**

## ESTIMACION DE LOS REQUERIMIENTOS PROTEICOS:

Los requerimientos proteicos están asociados a las pérdidas y demandas de proteínas, no hay almacenes endógenos de proteínas, la mayor parte de pérdida de proteínas proviene del músculo, muchos estudios han mostrado que la pérdida de la masa muscular corporal esta asociada con una debilidad profunda de los músculos respiratorios y pudiera ser un factor mayor en el fracaso de ciertos pacientes de destete de ventilación mecánica, la utilización de proteínas exógenas requiere de calorías no proteicas como carbohidratos o grasas por lo tanto, la proteína exógena no debe de utilizarse como una fuente calórica, típicamente de 25 a 35 kilocalorías no proteicas son necesarias para la utilización metabólica por cada gramo de proteína. Un paciente críticamente enfermo requiere de 1 a 2 grs de una proteína de calidad biológica alta por kgr de peso corporal proporcional al grado de estrés metabólico.

Abordaje recomendado al régimen nutricional inicial.

No hay método sobre el que se tenga acuerdo universal para el inicio de la nutrición en los pacientes críticamente enfermos, se recomienda iniciar la nutrición dentro de las primeras 24 a 48 hrs de una enfermedad crítica. Para la mayor parte de pacientes críticamente enfermos es posible administrar 1 gramo de proteína y 25 kilocalorías/ kilogramo no proteicas de peso corporal ideal así los pacientes de 70 kg deben de recibir 70gr de proteína y 1750 calorías no proteicas este valor representa un incremento del 10 al 15 % sobre el BEE predicho utilizando la ecuación de Harris Benedict. En pacientes con traumatismo múltiple, quemaduras mayores, sepsis o pancreatitis el régimen de inicio pudiera verse incrementado en hasta 25% (90gr de proteína y 2240 K calorías de calorías no proteicas) Es recomendable en los enfermos con estado hipemetabólico, proporcionar relaciones caloría nitrógeno que no excedan a 80/1, esto evita alteraciones metabólicas como incremento en el cociente respiratorio.

Las mediciones de proteínas viscerales y del balance nitrogenado son métodos no caros, una suplementación adecuada de sustratos metabólicos deben reflejar una mejor función sistémica y proteínica, por ejemplo, las mediciones semanales de transferrina (con vida media circulante de 7 días) debe de incrementar si los requerimientos de proteína y calorías se están siendo adecuados, si no se cuenta con transferrina puede ser medida la capacidad de unión al hierro total (TIBC capacidad de unión a hierro total), utilizando la fórmula:  $\text{Transferrina igual } (0.8(\text{TIBC}) - 43)$ . Las mediciones de la proteína unida a tiroides y la proteína de unión retinal que tiene vida media de 2 días y 12 hrs. Respectivamente pudiera dar una indicación más rápida de la mejoría clínica y lo adecuado del manejo nutricional que las proteínas con vida media más largas tales como albúmina y transferrina, un 2do método para determinar lo adecuado de la ingesta proteínica es el estudio de balance nitrogenado, es el método más fiel para determinar catabolismo proteico. Este método requiere de una medición precisa de 24 hrs del nitrógeno ureico urinario total, (UUN= nitrógeno ureico urinario) la pérdida de nitrógeno de 4 gr / día a menudo entra en la ecuación de balance nitrogenado para pérdidas insensibles principalmente de heces y piel esta se incrementa en pacientes con diarrea ya que pierden proteínas, herida quirúrgicas abiertas, quemaduras, entre otros. CUADRO 6. La proteína presente en el líquido pleural o peritoneal extraído debe de medirse e incluirse en el cálculo del balance nitrogenado. La meta del manejo nutricional es lograr un nitrógeno positivo de 1 a 2 grs / día. El incremento de aporte nitrogenado es posible modificarlo después de 1 o 2 días de nutrición. Si se encuentra un paciente con balance nitrogenado negativo, el incremento en los requerimientos proteínicos pueden ser estimados mediante, añadir 2 al absoluto para balance nitrogenado y multiplicado por 6.25, por ejemplo, si el balance nitrogenado es de - 2 grs / día entonces  $(2+2) \times 6.25 = 25$  grs de proteína debe de añadirse a la ingesta dietética con objeto de lograr un balance nitrogenado positivo de 2grs, además 25 kilocalorías no proteicas para cada gramo de proteína adicional debe de añadirse a la dieta con objeto utilizar esta proteína.

Así el estudio del balance nitrogenado puede dar información cuantitativa en relación a lo adecuado de la nutrición durante las siguientes 48- 72 hrs, una vez iniciado el apoyo nutricio es necesario tomar en consideración los requerimientos precisos en el enfermo graves y clasificar por grados de estrés y de acuerdo a los grados de disfunción orgánica.(44)

CUADRO 6.7.8

**CUADRO 5 BALANCE DE NITROGENO**

$$B.N = (N_2 \text{ DIETA}) - (\text{EXCRECION DE } N_2) - (PIN_2)$$

Donde:  $UN = (\text{gr PROTEINAS, INGRESO}) / 6.25$

$\text{EXCRECION DE } N_2 = UUN(\text{mg/dl} \times \text{Vol Total (l./DIA)}) \times 10 \text{ (dl/l)}$

$\text{PERDIDA INSENSIBLE } N_2 = 4 \text{ gr/DIA}$

**NUTRICION EN EL ENFERMO CON SINDROME DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE**  
Intensive care Medicine 1993;19:129-136

**CUADRO 6****GRADOS DE ESTRES****NIVEL DX CLINICO NUU gr/dia LACTATO GLUCOSA GLUCAGON  
STRESS mM/L mg% /INSULINA**

<b>0</b>	<b>AYUNO</b>	<b>&lt;5</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>2.0</b>
<b>1</b>	<b>Cx ELECTIVA</b>	<b>5-10</b>	<b>1200</b>	<b>150</b>	<b>2.5</b>
<b>2</b>	<b>TRAUMA</b>	<b>10-15</b>	<b>1200</b>	<b>150</b>	<b>3.0</b>
<b>3</b>	<b>SEPSIS</b>	<b>&gt;15</b>	<b>2500</b>	<b>250</b>	<b>8.0</b>
<b>NUTRICION EN EL ENFERMO CON SINDROME DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE</b>					

Cuadro 7

**GRADOS DE DISFUNCION ORGANICA**

<b>ORGANO</b>	<b>GRADO I</b>	<b>GRADO II</b>	<b>GRADO III</b>
A PULMON	SIRPA+5	SIRPA +9	SIRPA+ 15
B RIÑON	Creatinina+1.8	Creatinina+2.5	Creatinina+ 5.0
C HIGADO	Bilirubina +2	Bilirubina+4.0	Bilirubina+8.0
D CADIACA	Inotrópicos min	Inotrópicos mod	Inotropicos alto

SDOM no debidos a enfermedad crónica. Creatinina en mg/dl, bilirubinas no debido a procesos obstructivos, hematomas, en mg/dl. IC +3 lts, soporte inotrópico mínimo, dopamina ó dobutamina - 5gamas, moderado 5-15 gamas, alto + 15 gamas (Microgramos por Kg /min.

**NUTRICION EN EL ENFERMO CON SINDROME DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE**

**CUADRO 8 GRADOS ESTRES / SUSTRATOS**

<b>NIVELES ESTRES</b>		<b>AYUNO</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>REL kcal/g N</b>		<b>150/1</b>	<b>100/1</b>	<b>100/1</b>	<b>80/1</b>
<b>AMINOACIDOS g/Kg/d</b>		<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1.5</b>	<b>2</b>
<b>CALORIAS Kcal/Kg/d</b>		<b>25</b>	<b>25</b>	<b>30</b>	<b>25</b>
<b>% DE CALORIAS</b>					
<b>AMINOACIDOS</b>		<b>15</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>25</b>
<b>GLUCOSA</b>		<b>50</b>	<b>50</b>	<b>40</b>	<b>30</b>
<b>GRASA</b>		<b>50</b>	<b>50</b>	<b>25</b>	<b>25</b>

**NUTRICION EN SINDROME DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE**

## **REQUERIMIENTOS DEL SOPORTE NUTRICIO EN DISFUNCION RESPIRATORIA:**

El principal problema a resolver en estos enfermos está relacionado con el cociente respiratorio y el grado de malnutrición, el tipo de aporte de sustratos debe estar encaminado a evitar el desgaste de músculos respiratorios, dependencia de la ventilación mecánica por su alta morbi-mortalidad y frecuente presencia de infecciones asociadas. El estado catabólico está relacionado directamente con el grado de desnutrición y degradación proteica, implica deterioro de la musculatura respiratoria, alteraciones del parenquima pulmonar además de disminución de los niveles de surfactante pulmonar. Los cambios respiratorios implican:

- a).-Insuficiente función de los músculos de la contracción.
- b).-Cambios en el parenquima pulmonar y en consecuencia alteraciones de la fisiología respiratoria
- c).-Depresión de la función inmune pulmonar.
- d).-Respuesta ventilatoria hipoxica.

Lo anterior condiciona un incremento de 2-5 veces los riesgos de procesos infecciosos nosocomiales, fatiga respiratoria. Por lo tanto las metas en el soporte nutricional son: Proveer las calorías necesarias, prevenir la fatiga respiratoria, evitar compromiso muscular, evitar excesos de producción de bióxido de carbono. La estimación de aporte energético es de 25-30 Cal/Kg/día. Una aceptable aporte de la tasa de liberación de la glucosa es de 4 mg/Kg./min, corresponde al 50% de los requerimientos de carbohidratos, refleja la tasa máxima de sobreregulación de gluconeogénesis posible en el paciente hipercatabólico. El aporte de lípidos, 50% de las calorías programadas para 24hrs, la tasa de administración 1.5 g/Kg./ día corresponde a 50-60%. Proteínas entre 1-1.5 gr./Kg./día. El enfermo debe permanecer con estabilidad cardiohemodinámica antes y durante el apoyo metabólico.

## **APOYO NUTRICIO EN DISFUNCION RENAL:**

Durante la disfunción renal se presentan alteraciones en los líquidos corporales y alteraciones electrolíticas, acumulación de desechos nitrogenados como urea y creatinina. El hipercatabolismo es un de las principales causas de desgaste, los mediadores inflamatorios activan las enzimas proteolíticas en el músculo, los elevados niveles de catecolaminas, glucagon, y glucocorticoides también contribuyen a acelerar la pérdida de material proteico muscular. Las proteínas corporales y el metabolismo de los aminoácidos están afectados por incremento de secreción de hormona paratiroidea, ésta permite un incremento mayor en la liberación de alanina y glutamina. Los pacientes con insuficiencia renal son hiperglicémicos, debido a un incremento de la gluconeogénesis hepática, tienen elevados niveles de triglicéridos, con incremento de colesterol total, particularmente las lipoproteínas de alta densidad, la principal causa de este incremento es el empeoramiento de la lipólisis. Los requerimientos de proteínas oscilan entre 0.6 gr/Kg/día, debe ser usado por periodos cortos (1-2 semanas), sin embargo el grado de catabolismo es determinante para instaurar un plan nutricional. Los sustratos para nutrición parenteral específicos: Carbohidratos 50-70%. Lípidos: 1 g/Kg/día, no incrementan los triglicéridos plasmáticos y aportan el 20-25% de la fuente de energía. Proteínas: 30-40 g/ día.(45)

## SUSTRATOS METABOLICOS EN DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE

"El hombre es lo que come"  
GOTHE

### SOPORTE NUTRICIO ENTERAL

El soporte nutricional enteral temprano posterior a la lesión mantiene al tubo digestivo y conserva sus funciones, previene o retrasa las posibilidades de desarrollar SDOM. El aporte de sustratos enterales en etapas iniciales posesión debe aportarse a dosis bajas no ofreciendo todo el requerimiento calórico por ésta vía, simultáneamente iniciar soporte nutricio parenteral de acuerdo a los requerimientos calculados. En las situaciones en las cuáles la nutrición enteral (NE) no es bien tolerada, la suplementación enteral parcial a razón de 0.6 gr/Kg/ día, aparentemente es suficiente para minimizar la atrofia de la mucosa gástrica, de lo anterior resalta que la utilidad de la NPT es necesaria para cubrir el resto del aporte y cálculo de sustratos que no pueden ser cubiertos por la vía enteral.

La ausencia de NE con fibra no solo produce atrofia de las células mucosas normales sino también produce importante atrofia de las células de copa productoras de moco lo que produce deficiente protección de la capa mucosa.

La administración de antibióticos puede causar sobrecrecimiento de microorganismos potencialmente patógenos y puede inducir combinación con atrofia intestinal que involucra e induce complicaciones sépticas.(46)

La premisa fundamental es que la administración de nutrientes enterales en bajas concentraciones "mantiene o conserva la función intestinal", si el tracto digestivo es útil "úselo". (47)(48)

Existen condiciones que hacen difícil la vía enteral como perforaciones intestinales múltiples, fístulas de alto gasto particularmente las ubicadas en el tracto digestivo superior, además de obstrucción mecánica del intestino, en estos casos el soporte con nutrición parenteral exclusiva deberá cubrir los requerimientos calórico-protéicos en rangos aceptables, y una vez obtenido control de los problemas reiniciar con nutrición mixta, enteral / parenteral.

Existen ya estudios bien comparados donde se comprueba que la NPT es inmunosupresiva en el paciente crítico, cuando los enfermos son alimentados por la vena y no por nutrientes enterales, desarrollan atrofia e incrementa la permeabilidad intestinal y pérdida del tejido linfoide asociado al intestino (sistema GALT), el cuál consiste en placas de peyer, folículos linfoides, linfocitos de lamina propia, linfocitos intraepiteliales, y células de ganglios linfáticos periféricos compuestos por células T y B.

El tejido linfoide intestinal contiene un amplio repertorio de subtipos de linfocitos, los que constituyen el sistema inmune. Estos subtipos de linfocitos regulan la respuesta intestinal local a antígenos locales, este ingreso de antígenos ocurre predominantemente en las placas de peyer, donde en las células especializadas M están depositados los antígenos lumenales y bacteria periféricas. figura 8. Otro componente importante del sistema inmune es la IgA, la más abundante inmunoglobulina corporal, sintetizada a una tasa de 3 a 10 gr/día, tiene una cadena polipeptídica adicional, su componente secretorio (SC) y una cadena J (polipeptídica) la cuál la hace mas resistente a la actividad enzimática.

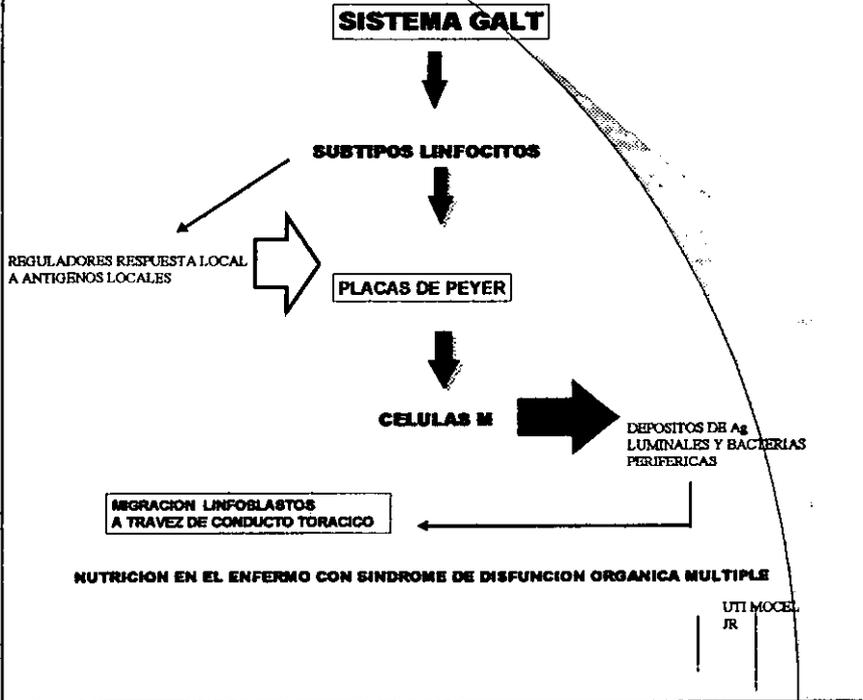
La IgA aparece en el tracto gastrointestinal a partir de las células linfoblásticas del sistema GALT encontrados en la lámina propia del intestino. Previene el ataque de las bacterias en la superficie del epitelio, protege la unión de antígenos intestinales, neutraliza las bacterias y virus mediante aglutinación.(49)(50)

Se ha demostrado que existe un incremento bacteriano en los ganglios linfáticos, condiciona elevación de la temperatura corporal, proteína C reactiva, incremento de hormonas (epinefrina, ACTH, cortisol) y factor necrosis tumoral (FNT). En otro estudio demostraron que la fitohematoglutina de células mononucleares en los grupos que recibieron NE y NPT fueron similares, otra característica encontrada fue con respecto a la concentración de IL6, se encontró disminuida en pacientes voluntarios con NPT después de la inyección con endotoxina.

Las concentraciones plasmáticas de IL6 han sido consideradas como un indicador de la respuesta inflamatoria e infección observado después de haber administrado 7 días de NPT en comparación

FIGURA 8

DEFENSAS INMUNOLOGICAS DEL INTESTINO NORMAL



UTI MOCEL  
JR

con nutrición enteral. Evidentemente se ha observado que la nutrición enteral disminuye la respuesta inflamatoria comparada con soporte exclusivo parenteral, concepto propuesto por Fong. (51)(52)(53)

Numerosos estudios han demostrado el beneficio de la nutrición enteral dentro de intestino delgado con fórmulas semielementales de péptidos de cadena pequeña y que pueden hacer eficiente la absorción aun disminuida. Moore demostró que el inicio temprano de la NE disminuye la incidencia de translocación bacteriana. Cerra examinó el impacto de la NE en pacientes sépticos con alto riesgo de SDOM y muerte, estudio un total de 66 pacientes, inicio NE 4-6 días después de inicio de la sepsis, con la premisa de iniciar antes que el motor de la disfunción orgánica múltiple sea activada.

Kudsk en pacientes con trauma, observó, que el inicio temprano con NE, 9 de 51 pacientes (15.7%) desarrollaron complicaciones sépticas comparados con 18 de 45 (40%) que recibieron NPT.

Otros protocolos, el inicio de la NE definido como 2-3 días posesión es asociado con disminución de las infecciones, además previene úlceras de estrés. Se ha sugerido que dosis bajas de NE a 10 ml/hora es posible para evaluar estrictamente la tolerancia de la ruta enteral.

LA META como concepto básico en SDOM con respecto a nutrición enteral temprana es no alcanzar los requerimientos nutricionales inmediatos, sino estimular la función inmunológica. (54)

En la actualidad la nutrición enteral a través de toda la serie de conceptos que se han vertido sobre de ella han venido aparentemente a hacer a un lado la nutrición parenteral. La introducción del soporte parenteral total a finales de lo 60s, mostró innumerables beneficios al paciente crítico. Sin embargo su uso indiscriminado no permitió vislumbrar los efectos fisiológicos benéficos de la NE como fuente natural de aporte de nutrientes.

Uno de los primeros reportes que sugieren la pérdida de la función inmune con uso de NPT fue en los 70s por Boeckman y Krill, reportaron 15 pacientes pediátricos quienes recibieron NPT, 6 de ellos desarrollaron candidiasis y 8 sepsis bacteriana, los cultivos demostraron evidencia de contaminación de la solución de NPT, demostraron que el ayuno prolongado produce atrofia intestinal y translocación bacteriana. (55)

La defensa del soporte parenteral esta encaminada a sus efectos benéficos en las primeras etapas del padecimiento posesión. La intolerancia a la NE puede ser considerada una prueba de estrés en los pacientes críticos, no debe planearse todos los nutrientes por nutrición enteral (NE), el aporte de nutrición parenteral (NPT) es posible ofrecerla una vez obtenida el equilibrio cardiohemodinámicos posesión, corrección del desequilibrio ácido base e hidroelectrolítico, siendo posible en las primeras horas de la lesión, y posteriormente iniciar la tolerancia a vía enteral.

#### **Beneficios de la nutrición enteral:**

. Costos menores

. Mantiene la estructura y función del tracto gastrointestinal.

. Estimula la contracción de la vesícula biliar.

. Reduce estasis biliar y formación de cálculos

. Estimula la actividad inmunológica del intestino, producción endocrina del páncreas, producción de IgA.

. Disminuye la incidencia de anomalías en las enzimas hepáticas hasta un 40%.

. Disminuye riesgo de perforación, incrementa los depósitos de colágeno, mejora la cicatrización de anastomosis intestinales.

. En estudios animales a quienes se les ofreció NE dentro de las primeras 24 horas posesión, reduce el estado de hipermetabolismo y fase de catabolismo. (56)

. La NE con fibra mantiene el balance ecológico de la microflora indígena intestinal y favorece factores tróficos a las células epiteliales

. Regula la proliferación celular intestinal, estimula factores humorales como péptidos gastrointestinales bombesina (BBS), neurotensina, enteroglucagon y gastrina. (57)(58)

En la unidades de terapia intensiva parece que siempre las contraindicaciones para soporte enteral son la persistencia de ileo intestinal, vómito, dolor abdominal, muchas de las veces inducida por efecto de múltiples antimicrobianos, antiácidos, relajantes musculares y evidentemente la persistencia de sepsis, otros como intolerancia a lactosa, síndrome de malabsorción, la tasa de infusión y fórmulas enterales hiperosmolares mayor de 630 mOsm, la

composición de la dieta así como la ruta de administración influyen en la morfología y función intestinal.(59)

### **PEPTIDOS BIOGENICOS:**

Péptidos pequeños biológicamente activos, son absorbidos en el intestino delgado y pueden ser medidos en el plasma. En el intestino delgado distal, son absorbidos en un 50%, en el yeyuno proximal en un 60-70% , reducen la incidencia de diarrea en pacientes postrauma por su efectiva absorción. Muchos de estos péptidos han demostrado que atraviesan el intestino y la circulación entérica de manera intacta. Son también llamados inmunomodulares por su capacidad de inducir y modular la respuesta inflamatoria y mantener la barrera intestinal como órgano de inmunocompetencia.(60)

### **GLUTAMINA:**

La glutamina (Gln) es el aminoácido más abundante en el plasma y tejidos corporales, se considera que constituye el 79%, otras fuentes le consideran 61% de las aminoácidos esenciales. Es un aminoácido no polar de cadena lateral. Puede ser sintetizado en en muchos tejidos corporales y es considerado como un aminoácido no esencial, sin embargo en estados de sepsis se considera esencial por su pérdida primaria en el músculo. Es precursor de aminoácidos, proteínas y nucleótidos, e importante transportador de nitrógeno.(61)

La glutamina es hidrolizada a glutamato y amonio, alanina, citrulina, esta conversión es el paso inicial en el metabolismo de la glutamina. En el enterocito es catalizado por la glutaminasa. Amonio es liberado por la vía metabólica de Gln, es liberado dentro de la circulación portal y consecuentemente convertido a urea.

La actividad de la glutaminasa enterocítica disminuye durante ayuno prolongado, lo cuál sugiere que el estado nutricional afecta la capacidad intestinal para metabolizar glutamina.

La tasa mas elevada de síntesis de glutamina ocurre en el músculo y la tasa de mayor metabolismo de glutamina ocurre en intestino. Durante los estados catabólicos, la utilización de glutamina es elevada acompañada de depleción de las concentraciones de glutamina intracelular de menos de un 50% , en tanto que los niveles séricos solo disminuyen un 20-30% bajo lo normal. Es un importante constituyente de las proteínas, ayuda a regular la síntesis proteica y es un precursor de la gluconeogénesis. La glutamina es una excelente fuente de energía celular, produce 30 moles de ATP por molécula cuando es oxidada a través del ciclo de krebs, reduce la respuesta inflamatoria durante periodos críticos de enfermedad, mejora la masa intestinal y mantiene la integridad del tracto gastrointestinal, atenúa atrofia pancreática, la esteatosis hepática y pérdida de la función inmune.

La glutamina es un precursor para los neurotransmisores de glutamato y ácido t-aminobutírico, es consumida en las células que se están replicando y es una importante fuente de mantenimiento y reparación del tracto gastrointestinal, su participación en el mantenimiento de la integridad del tracto gastrointestinal y prevención de translocación bacteriana lo colocan al frente de la medicina crítica actual. La translocación bacteriana es la consecuencia del desequilibrio en la microflora intestinal, resulta en un sobrecrecimiento bacteriano, a consecuencia inicial de disminución de secreciones digestivas, aumento de permeabilidad intestinal, la liberación de endotoxinas y bacterias intestinales son el disparo de un número de respuestas sistémicas asociadas con estadios sépticos.

En estados postabsortivos y catabólicos, la glutamina es liberada del músculo y tomada de los tejidos espláncnicos, lo que produce agotamiento de las proteínas musculares, se a comprobado que junto con la alanina constituyen el 70% de la aminoácidos esenciales liberados, además que son los mayores acarreadores de AA desde el músculo, es usada en alta tasa en riñón regulando los estados de acidosis, en el intestino sus concentraciones son altas, es fuente de energía, mantenimiento de barrera intestinal e inmunidad local, favorece la proliferación linfocitaria mejorando sistema inmune evitando de esta manera sepsis de origen intestinal.

No esta disponible en fórmulas parenterales, pero esta presente en todas las dietas enterales comercialmente disponibles, ya sea en forma de aa libre, en forma de péptido o en forma de proteína intacta de glutamina. Stehle et al, confirma que la asociación de glutamina con nutrición parenteral mejora el balance nitrogenado y preserva la masa intestinal en relación a otros grupos. La cisteina, glicina y glutamina actúan como precursores de glutatión el cuál tiene actividad

antioxidante. Grimble reportó en ratas alimentadas con suplementos de glicina y/o cisteína altas concentraciones de glutatión después de la inyección de FNT-alfa, esto sugiere la actividad en la respuesta metabólica e inflamación optimizando las concentraciones de glutatión en pacientes con estrés. El suplemento de glutamina en etapas tempranas aumenta las concentraciones séricas de glutatión. La depresión del 10-15% de las concentraciones séricas están asociadas con un alta mortalidad. Glutamina y glutamato participan en la regulación de biosíntesis de glutatión tanto en riñón como en células rojas.

Recientemente en estudios en humanos demuestran que la administración de glutamina por la ruta enteral o parenteral es bien tolerada. Demuestran una seguridad inicial de la administración de glutamina parenteral en pacientes severamente catabólicos en un promedio de 4 semanas (observado en pacientes con trasplante de médula ósea). El aporte parenteral de glutamina no influye sobre la actividad hormonal de insulina, glucagon, y hormona de crecimiento. La NPT enriquecida con glutamina mantiene elevados los niveles de Gln en el plasma, las concentraciones de Gln (con niveles pico de 20-45% por arriba de la línea basal) declina rápidamente después de la NPT enriquecida con Gln es discontinuada. La adición de Gln en la vía parenteral disminuye la translocación bacteriana y los niveles de IgA s (secretoria) vuelven a la normalidad, sugieren mejorar la inmunidad intestinal.

El requerimiento de Gln en sitios de mayor requerimiento como enterocito, intestino delgado, son repletados inicialmente hasta mejorar el balance nitrogenado corporal total.(62)(63)

La cantidad óptima de glutamina requerida para lograr adecuados efectos es desconocida, los datos en animales sugieren que 20-30 gr al día es suficiente para preservar funciones orgánicas. Reportes indican que la infusión de glutamina de 2.3 g/h (equivalentes a 55 g/día), incrementa la glutamina plasmática en solo 16%. Debe existir una correlación entre concentraciones intracelulares de glutamina y síntesis proteica para determinar si en un término de 3 días están son completamente útiles, muchos estudios no son concluyentes a este respecto, otros especulan en las dosis.(64)(65)

#### **ARGININA:**

Es un aminoácido biogénico, catiónico importante para la síntesis de proteínas, intermediario del ciclo de la urea, precursor de proteínas, poliaminas y síntesis de creatina.(66)

En adultos normales la arginina es un aminoácido no esencial, durante los estados de estrés la arginina en la dieta es insuficiente y puede alterar la síntesis proteica.

El organismo la sintetiza en cantidades suficientes, a grandes dosis estimula la liberación de hormona de crecimiento, prolactina, insulina, glucagon, somatomedina y catecolaminas adrenales, estimula al páncreas para secreción de insulina y glucagon, incrementa los depósitos de colágena. Estudios reportan pocas diferencias para balance nitrogenado, hormona crecimiento, niveles de cortisol, la diferencia significativa se mostró al mejorar los linfocitos T en respuesta a fitohemaglutinina y concavalina A.

En pacientes postrauma mejora la cicatrización de los tejidos, ayuda al almacenamiento y transporte de nitrógeno, tiene un efecto timotrófico, mantiene el peso del timo, este efecto timotrófico favorece el incremento en la producción y liberación de citoquinas naturales y células T ayudadoras, también incrementa la liberación de interleucina 2 la cuál tiene un efecto antitumor y mejora la respuesta de los linfocitos T, mejora inmunidad en pacientes hipermetabólicos.

L-arginina es un precursor de nitratos, nitritos, óxido nítrico, el óxido nítrico es particularmente importante como vasodilatador, también participa en las reacciones inmunológicas incluyendo habilidad de los macrófagos y participa en el desarrollo de células T citolíticas.

La sintetasa de óxido nítrico cataliza la conversión de arginina a citrulina y óxido nítrico a moléculas con efectos biológicos múltiples.

Es un inmunomodulador, precursor de la síntesis de factor relajante del endotelio, se ha demostrado que el agotamiento de la L arginina disminuye la vasorelajación dependiente del endotelio en arterias y venas de pulmonares bovinos.

Los efectos del óxido nítrico se incluyen en los siguientes puntos:

Se sintetiza de células endotelio vascular de la arginina por acción de la óxido nítrico sintetasa. Su formación también es adyacente en forma difusa al músculo liso o por célula a célula de contacto plaquetario que activa a la guanilato ciclasa en forma de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) y causa relajación e inhibición de activación plaquetaria, esta enzima es dependiente de calcio-

calmomodulina.(67) Se obtiene de la dieta, del riñón, hígado,(1o) ingresa a las células mediante un transportador "Y", que es estimulado por LPS del epitelio pulmonar, macrófagos ó factor de necrosis tumoral ó citoquinas. Existe conversión de citrulina a arginina por la acción de la enzima arginino-succinato sintetasa y arginino-succinato liasa utilizando aspartato como donador de nitrógeno. Otra fuente de Arginina es (2o) la degradación proteica ó la síntesis celular. (3o) es inducida por óxido nítrico sintetasa (ONS) forma óxido nítrico y citrulina. Esta última puede generar arginina si el aspartato dona nitrógeno. No se sabe si existe relación con ciclo de la urea.Figura 9

Por otro lado, Levenson y Barbul han demostrado que dosis farmacológicas de arginina promueven la cicatrización de las heridas. Se han propuesto dos mecanismos que explican el fomento de cicatrización de las heridas por la arginina:

La utilización local de la arginina como precursor de la colágena unida a la prolina. Ornitina precursor metabólico inmediato de prolina también promueve la cicatrización de las heridas. La sintetasa de óxido nítrico cataliza la conversión de arginina a citrulina y óxido nítrico una molécula con múltiples efectos biológicos. (68)

La infusión de 25 mg diarios mejora el balance nitrogenado

#### **TAURINA:**

Aminoácido semiesencial, es el más abundante aminoácido libre en las células de los mamíferos. Único aminoácido que tiene un grupo ácido sulfónico en lugar de carboxilo, reconocido desde 1827. Actúa como citoprotector, antioxidante, osmoregulador, regulador del flujo del calcio intracelular, reduce el daño celular asociado a fenómenos de isquemia- reperfusión, previene la apoptosis de polimorfonucleares, es reguladora de la síntesis de óxido nítrico. Estudios han evaluado esta última aseveración, atenúa la apoptosis del hepatocito, ésta apoptosis es caracterizada por reducción el volumen celular, condensación nuclear y fragmentación de DNA, lisis de las membranas celulares, y en consecuencia muerte celular. En lesión hepática es importante, mediante alta formación de peroxinitritos, niveles elevados de esta han sido correlacionados. La taurina ha demostrado atenuar estos procesos de muerte celular (necrosis-apoptosis), por inhibir la sintetasa de óxido nítrico lo que favorece bloqueo a la formación de peroxinitritos. Parecer ser un potencial terapéutico, profiláctico, durante el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.(69)

Su actividad en las plaquetas: Disminuye la agregación por aumento de la concentración del ion calcio. En el miocardio también genera incremento de las concentraciones de calcio.

#### **FUNCIONES BIOLÓGICAS DE LA TAURINA:**

- Actividad de fotoreceptores de la retina
- Conjugación de ácidos biliares
- Actividad antioxidante de los leucocitos
- Neuromodulación del SNC (deprime)
- Agregación plaquetaria (reduce)
- Contracilidad cardíaca (aumenta)
- Motilidad de espermatozoides (aumenta)
- Actividad Insulina (aumenta)

#### **ACCESOS EN NUTRICION ENTERAL :**

Las posibilidades de encontrar una vía selectiva para paso de nutrientes es clara, la mejor manera de ofrecer NE es mediante la colocación de sondas prequirúrgico, postquirúrgico, mediante endoscopia, laparoscopia, fluoroscopia.

En la UCI el mejor método de NE en paciente postquirúrgico es la yeyunostomía, nutrición posterior al ángulo de Trietz, ya que previene los eventos de microaspiración gástrica. En caso de no ser postquirúrgico, el estómago es buen sitio de liberación de nutrientes, sin embargo la alevada incidencia de gastroparesia y aspiraciones han obligado al desarrollo de tubos largos de material blando, para lograr una infusión distal por debajo de píloro y evitar dichas complicaciones.(70)

La ruta mas común en los pacientes en estado crítico es la nasoyeyunal, por fluoroscopia, endoscopia, transquirúrgicas, yeyunostomía, laparoscopia, son bien toleradas para uso de 3-6 semanas, las sondas de enterostomía con estancia mas prolongadas mas de 6 semanas.

Fig 9

## ARGININA, efectos sobre metabolismo y función óxido nitroso



Su eficacia y seguridad han sido bien demostradas, mas fisiológicas, de menor costo con posibilidades de manera simultánea de descompresión gástrica, deberán estar abocadas en yeyuno, se ha observado reflujo duodeno gástrico con posibilidades de colonización bacteriana por gram negativos, de manera retrógrada y posibilidad de colonización a tracto respiratorio observado en un tercio de los pacientes.

La extracción y remoción intestinal de estas sondas ocurre frecuentemente y es una causa de ocurrencia con una alta tasa de aspiración gástrica al igual que la observada con sonda nasogástrica, la neumonía nosocomial ocurre entre un 13% a un 18% asociada con un alta mortalidad en pacientes que reciben ventilación mecánica asistida.

Con tubos yeyunales se reducen las complicaciones de microaspiraciones hasta en un 10.5%.

Se observa disminución del pH gástrico, disminuye reflujo gastroesofágico, reduce riesgo aspiración.(71)

A diferencia del tubo gástrico la nutrición yeyunal no requiere interrupción por ileo, vómito, cambios posicionales es posible por estas condiciones ser utilizadas en un alto porcentaje de ingreso calórico.

Las posibilidades de colocarla en adecuada posición es utilizando cisaprida lo que acelera el tránsito intestinal, el beneficio de esto es básicamente porque no tiene efectos depresores centrales, y efectos antidopaminérgicos en comparación con otros usados.

#### **CARACTERISTICAS DE LA SONDA NASOYEYUNAL:**

Son de material de poliuretano, silicón calibre 8-12 french, longitud mínima 120 cm, extremo proximal, punta tungsteno, es hidrofílica, en contacto con secreciones intestinales es suave y se desliza, estimula el paso y puede ubicarse en área específica, tiene guía metálica, segura y protegida. La duración del tubo nasoentérico puede incluir menos de 6 semanas, por enterostomía más de 6 semanas.

#### **YEYUNOSTOMIA:**

Son catéteres de poliuretano, radiopaco, 5-8 french y 90 cm de longitud, con guía metálica de acero. La coloca el cirujano al final de procedimiento quirúrgico, para su aplicación se utiliza un trocar número 14, de 6.5 cm de diámetro se introduce en la pared intestinal, sobre su borde antimesentérico, en sentido alboral y aproximadamente a 30 cm del ángulo de Trietz y a 20 cm de la última anastomosis. Se dejan 40 cm de sonda, 5 cm en el túnel seromuscular y el resto en el exterior. Se perfora la pared abdominal con el mismo trocar para exteriorizar la sonda.

Este procedimiento no es traumático, ni disminuye su luz, el túnel seromuscular asegura, no favorecer una fistula enteral, por otro lado, el fijar el asa intestinal al peritoneo impide que el catéter se salga de la luz intestinal y permita el paso de alimento a la cavidad abdominal, ya que no tiene otra posibilidad, más que fugarse al exterior de la pared abdominal, es el mejor método de administración enteral en el paciente postquirúrgico.

La incidencia de intolerancia por nutrición yeyunal es del 13.37%, las complicaciones más frecuentes incluyen anudamiento de la sonda, obstrucción intestinal, y aspiración traqueal esta última en menor probabilidad.(72)

Los equipos y aditamentos de los tubos de gastrostomía tienen un botón, con una longitud corta que disminuye el riesgo de obstrucción consecutiva a la migración del tubo dentro del intestino a diferencia de las sondas foley comúnmente usadas. Tiene una válvula antireflujo que disminuye la posibilidad de que el contenido gástrico irrite la piel.

Las complicaciones mas frecuentes del tubo nasoentérico :

Ulceraciones (nariz, faringe, esófago, estómago)

Anudamiento del tubo, pericondritis en la laringe, absceso de laringe, sinusitis, ruptura de várices esofágicas, perforación de esófago, neumonía por aspiración.

Complicaciones por gastrostomía quirúrgica 6.6%. Separación del estómago de la pared abdominal, que ocurre generalmente cuando el tubo sale y se intenta reintroducir .

Infección de la herida (tardía), evisceración, dehiscencia de suturas, hemorragia, colocación impropia del tubo (el balón puede quedar muy cerca del píloro y obstruirlo).

Complicaciones gastrostomía endoscópica:

infección local, peritonitis, fascitis necrotizante, hemorragias, fistulas gastrocólicas.

**Contraindicaciones para el uso de yeyunostomía: Peritonitis, ascitis, enfermedad inflamatoria del intestino, adherencias extensas, obstrucción intestinal parcial.**

**Estas técnicas son el resultado de la observación y estudio clínico, son concretas, permiten planear la ruta precisa, además de seleccionar el soporte nutricional óptimo.**

## **SOPORTE METABOLICO NUTRICIO PARENTERAL:**

La nutrición hipocalórica, es una alternativa en el paciente séptico dentro de las primeras 48 horas posesión, ofrece una fuente calórico-protéica basada en el conocimiento de los procesos fisiopatológicos en etapas tempranas de sepsis y tiene como fin básico igualar las pérdidas de nitrógeno que son condicionantes de pérdida de inmunidad y sustratos endógenos no renovables, el aporte de fórmulas parenterales hipertónicas con relación caloría nitrógeno mayor de 130/1 ponen en riesgo la estabilidad metabólica, hidroelectrolítica, ácido base e infecciosa.

Se ha correlacionado un incremento proporcional entre el balance de nitrógeno y la respuesta de las proteínas viscerales así como incremento del conteo linfocitario, siendo prioritario mantener la reserva orgánica del enfermo en estas primeras etapas y posteriormente intentar anabolismo visceral.

La utilización de sustratos (Glucosa, lípidos, proteínas), con un relación caloría nitrógeno 80/1, en procesos sépticos, con trauma, en el paciente renal, con trastornos hepáticos son básicos, ya que cuentan con AA de cadena ramificada, retenedores de nitrógeno, rápidamente oxidados, no compiten con la vía cerebral a diferencia de los aminoácidos aromáticos, por lo tanto no producen encefalopatía, sus dosis entre 1-2 gr/ kg peso, grasas .5 a 10 gr/kg/día de cadena media así como concentración baja de glucosa hasta 200 gr por día.(73)

La mejor manera de ofrecer apoyo nutricio es la seleccionada de acuerdo a una valoración nutricional previa, que determine el tipo de lesión, grado de catabolismo proteico, depresión visceral, tiempo de ayuno, grado de respuesta hipermetabólica, estimación de la duración de la nutrición, número de focos sépticos asociados, estabilidad cardiorrespiratoria. El ofrecer un soporte nutricio mixto parece ser lo más ideal, el soporte parenteral es prioritario cuando existe imposibilidad total para vía enteral, una vez restablecida la vía enteral ambos (NPT-NE) deben ajustarse de acuerdo a las calorías, requerimientos y como dieta de transición es importante para el aporte de sustratos, hasta retirar totalmente la nutrición parenteral, por un lado previene las complicaciones hepáticas, sépticas por catéter, sistémicas, metabólicas y por otro lado lograr prevenir la atrofia intestinal.

### **SUSTRATOS METABOLICOS PARENTERALES AMINOACIDOS DE CADENA RAMIFICADA**

La respuesta metabólica a la sepsis es caracterizada por un incremento en la proteólisis, gluconeogénesis, reducción de síntesis de proteínas, su consumo induce a un balance nitrogenado negativo. El gasto metabólico proteico es elevado, se requiere cubrir el déficit de proteínas, siendo la única manera, la fuente exógena.

Los aminoácidos de cadena ramificada AACR (valina, leucina, isoleucina) tienen propiedades y efectos metabólicos que involucran varios aspectos:

- 1.- Su metabolismo inicial ocurre principalmente en la periferia, particularmente en el músculo esquelético más que en el hígado.
- 2.- Uno ó más de los AACR puede ejercer efecto regulador específico en la tasa de regulación y síntesis de proteínas, en el músculo esquelético.
- 3.- Los aminoácidos son transportados a la vía cerebral al igual que los aminoácidos aromáticos y puede influenciar en la tasa de síntesis de neurotransmisores, básicamente por competencia de AACR y aromáticos, sin embargo los AACR no se fijan en la vía cerebral, no inducen encefalopatía. Las variadas características del metabolismo de los AACR influyen en el papel clínico, ya que su uso a dosis farmacológicas permite su uso en pacientes con disfunciones orgánicas como la hepática, renal, SNC, sepsis, en condiciones postquirúrgicas.

### **METABOLISMO**

Los aminoácidos son obtenidos como proteínas en la dieta. Aproximadamente 100 gr son consumidos al día. 50 gr son requeridos para la producción de jugos gástricos, 20 gr para las células del intestino delgado durante la digestión normal. La oxidación de AACR ocurre a lo largo de las reacciones del ciclo tricarbónico y muchos AA son precursores de gluconeogénesis. Antes de su metabolismo intracelular los AA son transportados al espacio intersticial a través de la

membrana celular por un sistema transportador ó acarreador específico llamado transportador neutral de aminoácidos (sistema Ly) compuesto básicamente por lisina, arginina, ornitina, histidina. Los D aminoácidos son deaminados por oxidación, catalizados por reacciones no equilibradas. Los aminoácidos neutrales son deaminados por transaminación seguidos por deaminación oxidativa vía glutamato deshidrogenasa. Al ser transaminados dan lugar a los cetoácidos mediante dos enzimas transaminasas, posteriormente cada cetoácido sufre descarboxilación oxidativa dando lugar a acetilCoA con un carbono menos. Los productos finales de valina e isoleucina incluyen succinilcolina y los de la leucina son acetoacetato y acetilCoA.

**Importancia de los procesos de transdeaminación:**

Durante la ingestión excesiva de proteínas por la dieta, la tasa de aminoácidos aportada por el intestino es elevada, un aminoácido no requiere de la síntesis de proteínas, produce cetoácidos que pueden oxidar ó convertir carbohidratos y lípidos. Durante la desnutrición, la tasa de degradación de proteínas corporales excede la tasa de síntesis proteica y la disponibilidad de aminoácidos son convertidos a cetoácidos, sin embargo la oxidación del piruvato y síntesis de lípidos, los cetoácidos son convertidos preferencialmente a glucosa (en el hígado) para ser usada en el cerebro como fuente calórica. Los AACR son transaminados en forma de cetoácidos por dos enzimas transaminasas las cuáles probablemente catalizan una reacción no equilibrada, este producto es la AcylCoA con la pérdida de un carbón (c).

Los productos metabólicos finales de leucina e isoleucina son succinilCoA, la leucina produce acetacetato y acetilCoA. La tasa de transaminación aparentemente depende de la concentración de sustratos. El músculo esquelético sufre oxidación de AACR y de estos los que tienen una mayor participación es la glutamina y alanina en un 60%, el incremento de la tasa neta de degradación proteica en el músculo esquelético es explicado por lo siguiente:

a).- La provisión de AA para la síntesis de proteínas es utilizada para procesos de reparación tisular y células del sistema inmune. b).- La provisión de AA puede actuar como precursor de la gluconeogénesis hepática, la glucosa es requerida por el sistema nervioso. c).- la provisión de AACR aporta fuente de energía para el músculo.

El incremento de los niveles plasmáticos de AACR son usualmente observadas en etapas tempranas de sepsis y también puede ser debida a disfunción hepática siendo tan severo como dure la magnitud de la lesión. El uso de AACR reduce el catabolismo muscular en el paciente séptico, in vitro inhiben la degradación proteica muscular, estimulan la síntesis proteica muscular y disminuyen la excreción de nitrógeno intracelular, in vitro los AACR particularmente la leucina, estimulan la síntesis y disminuye la degradación proteica.

#### **AMINOACIDOS DE CADENA RAMIFICADA EN DISFUNCION HEPATICA:**

Es un importante apoyo en la terapia de pacientes con disfunción hepática, el aporte proteico parece ser un problema por la consecuente participación de encefalopatía. Cuando existe función hepática comprometida los niveles plasmáticos periféricos de insulina y glucagon están elevados, probablemente debido a disminución de la tasa de degradación hepática. La hiperglucagonemia también se ha correlacionado con cortocircuitos portosistémicos. EL incremento en los niveles de glucagon e insulina son prácticamente similares. La tasa neta de disminución insulina/glucagon habla a favor de catabolismo.

Las alteraciones de la conciencia han sido reconocidas desde Hipócrates, sin embargo los mecanismos son inciertos. Se ha propuesto que el hígado provee sustancias especiales a la función cerebral como citidina y ureina. La encefalopatía hepática es debida a la falla de la remoción hepática endógena producida por sustancias tóxicas ó sustancias en la circulación. Antibióticos de amplio espectro causan una disminución significativa ó aminoran la encefalopatía, esto sugiere que el origen intestinal es la causa sustancial. Amonio, metabolito tóxico, es producido por acción bacteriana en el intestino y es metabolizado en el hígado de glutamato a urea. Disfunción hepática esta asociada con considerables cambios en las concentraciones plasmáticas de aminoácidos. Existe considerable elevación de metionina, fenilalanina, tirosina, las concentraciones de triptofano permanece sin cambios y los AACR son marcadamente reducidos. El incremento de los niveles de AA es secundario a la reducción del catabolismo, la disminución de AACR compiten con los AA aromáticos en la vía cerebral, estos últimos en especial triptofano, los niveles de serotonina y neurotransmisores están incrementados.(74) Las recomendaciones de aporte proteico en el paciente crítico con ingesta de proteínas normales es del orden de 0.8 a 1

gr/Kg/día, este aporte logra mantener un balance nitrógeno adecuado y no perpetua los estados catabólicos. En el paciente cirrótico con estrés los requerimientos de proteínas se incrementan a 1.5 a 2.0 g/Kg/ día y las necesidades calóricas pueden excceder a 230 Kj/Kg./día, debe estar monitorizado su aporte y detectar complicaciones tempranas de cursar con encefalopatía debe imitarse éste aporte. Los incrementos pueden ser graduales a razón de .5 g/Kg/día de acuerdo a la tolerancia. La fuente natural de aminoácidos de cadena ramificada proviene del pescado, de las proteínas vegetales, en caso de tolerancia adecuada a la vía enteral. Se enumera varios factores que están implicados en el desarrollo ó avance de la disfunción hepática y que son el mayor problema que invariablemente no se resuelve. Cuadro (9)(10)

**Cuadro 9**

## **FACTORES DE DESNUTRICION EN INSUFICIENCIA HEPATICA**

- **POBRE INGESTA**
  - Anoréxia
  - Náusea y vomito
  - Dieta inapetecible
  - Distensión abdominal
  - Ingesta de alcohol
- **MALABSORCION**
  - Colestasis
  - Alterac mucosa

- **LESION AGUDA**
  - Sepsis
  - Sangrado TDR Peritonitis esp.
- **ALT DEL METABOLISMO**
  - Encefalopatía
  - Catabolismo protéico
  - Síntesis de proteínas inef
- **INTERVENCIONES**
- **PARACENTESIS**
- **TIPS**

**NUTRICION EN EL ENFERMO CON SINDROME DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE**

**Cuadro 10**

**EFFECTOS DE MEDICAMENTOS USADOS PARA EL  
MANEJO DE LA INSUFICIENCIA HEPATICA**

<b>Lactulosa</b>	<b>Precipitan sales biliares en el lumen intes</b>
<b>Neomicina</b>	<b>Inhíben hidrólisis intraluminal de TGL</b>
<b>Colestiramina</b>	<b>&gt; excreción de ácidos biliares fecales.</b>
<b>Diuréticos</b>	<b>Alt electrolíticas y minerales</b>
<b>BB</b>	<b>Aceleran la oxidación protéica</b>
<b>Colchicina</b>	<b>Enteropatía, diarrea, esteatorrea</b>

**NUTRICION EN EL ENFERMO CON SINDROME DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE**

## **SUSTRATOS METABOLICOS PARENTERALES: REQUERIMIENTO DE ENERGIA NO PROTEICA GLUCOSA:**

La glucosa es el principal combustible de muchos tejidos. Participa de manera primordial en los diferentes ciclos metabólicos, esto es, la degradación y formación de compuestos orgánicos en el interior de las células que tiene lugar siguiendo una serie de reacciones enzimáticamente catalizadas.

La transformación metabólica de la glucosa comienza con la formación de glucosa-6-fosfato (G-6-P), después, la G6P puede ser utilizada siguiendo la vía de pentosa, para síntesis de glucógeno, la glucólisis, la síntesis de grasas para la oxidación a CO<sub>2</sub> por la vía aeróbica de Krebs.

Al igual que otras vías como la pentosa-fosfato y la síntesis de ácidos grasos ocurren en el citosol, sus productos finales son lactato en ausencia de oxígeno, piruvato en presencia de oxígeno y capacidad de metabolizarse de piruvato a acetilcoenzima A para entrar al ciclo de los de los ácidos tricarbóxicos (Krebs), para su oxidación completa.

Los carbohidratos son fuentes equivalentes reductores en la forma de NADPH que son necesarios en la síntesis de ácidos nucleicos, así como su participación activa en la formación de fosfatidilcolina como componente fundamental para el factor surfactante pulmonar.

Su participación en otros procesos son interesantes como en la conversión de su polímero de almacenaje, glucógeno, particularmente en músculo esquelético e hígado. Gluconeogénesis (formación de glucosa) a partir de fuentes que no son hidratos de carbono. Los principales sustratos precursores de los cuáles pueden obtenerse glucosa son piruvato, lactato, glicerol, ácidos grasos de cadena impar y aminoácidos. cuadro 11

Todos los aminoácidos componentes de las proteínas de los tejidos, con excepción de la leucina, pueden ser convertidos en última instancia, en glucosa, sin embargo, la forma de captación de aminoácidos por el hígado es tal que la alanina es el principal sustrato glucogénico liberado por los reservorios de proteínas periféricas.

En estados postabsorción y durante la inanición de corto tiempo la proteína es rápidamente degradada y se movilizan aminoácidos, proporcionando una provisión considerable de precursores de la glucosa. En esta circunstancia los ácidos grasos sirven como principal sustrato de formación de energía. El suministro de glucosa en estado de postabsorción reduce la gluconeogénesis y lipólisis, en efecto en estados de gran estrés o de hipermetabolismo, los pacientes se encuentran muy catabólicos y con alteraciones de la tolerancia a la glucosa.

Los principales tejidos que son metabolizados por la glucosa son el hígado, músculo, tejido adiposo y cerebro. En condiciones basales postabsortivas (ayuno de 24hrs), es considerado al hígado como un órgano de producción de glucosa.

La glucosa es liberada por el hígado a una velocidad de 2 a 3.5 mg/Kg/min, es decir 200 a 350 mg/día. En condiciones basales la degradación de glucógeno representa del 75-80% de la producción de glucosa hepática. Otro 10-20%, proviene del lactato y el restante 10-15% es producido por aminoácidos sobre todo alanina.

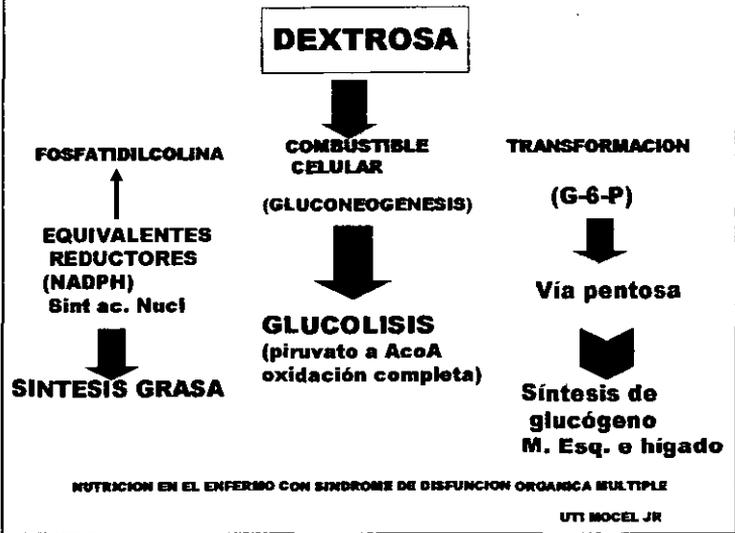
A medida que progresa el ayuno se produce consecuentemente la depleción de reserva de glucógeno, siendo mas importante la contribución de la gluconeogénesis.

En pacientes críticamente enfermos víctimas de Trauma, son usados en alto porcentaje las grasas y proteínas y en menor proporción los carbohidratos, esto es debido a que las reservas de glucógeno se agotan tempranamente por los requerimientos tan elevados en respuesta a la lesión. La administración de 100- 150gr/día de glucosa son necesarios para reducir al mínimo el catabolismo proteico y evitar cetosis.

Por otro lado la tasa máxima de oxidación de la glucosa de 5 mg/kg./min estas consideraciones evitan mayores complicaciones en pacientes críticamente enfermos.

El suministrar 20Kcal/kg/día de este sustrato no proteico es razonable, y debe ajustarse el aporte en cada caso especial. (75)(76)(77)(78)(79)

**FIGURA 11 CARBOHIDRATOS EN NUTRICION ARTIFICIAL**



### **EFFECTOS SOBRE EL BALANCE NITROGENADO:**

Los eventos que suceden en el metabolismo intermediario como incremento en la actividad del Sistema Nervioso Central, las alteraciones mayores en los niveles circulantes hormonales son disparados por los diferentes mecanismos de lesión en el paciente críticamente enfermo.

Estos eventos comprenden la interrelación entre cortisol plasmático, glucagon, insulina, hormona de crecimiento y catecolaminas que tienen importante influencia en la producción de glucosa.(80)(81)

Algunos investigadores han encontrado una relación lineal entre la tasa de infusión calórica y retención de nitrógeno, sin embargo el realce en la retención de nitrógeno disminuye cuando la tasa de infusión excede del gasto metabólico.

En individuos sanos en ayuno, aproximadamente 200 gramos de dextrosa por día, reduce la pérdida de nitrógeno a la mitad, por supresión de gluconeogénesis hepática desde aminoácidos y por estimulación de secreción de insulina, una hormona anticatabólica con concentraciones suprafisiológicas en músculo esquelético. En pacientes críticamente enfermos, sin embargo, esta cantidad de carbohidratos tiene efectos no favorables en el metabolismo proteico.

La dextrosa isocalórica es requerida para suprimir la gluconeogénesis desde aminoácidos en pacientes catabólicos y reduce la pérdida de nitrógeno de un tercio a la mitad.(82)

En el paciente altamente catabólico la suma de insulina suficiente para mantener niveles sanguíneos en rangos de 150 mg/dl, reduce la pérdida de nitrógeno aproximadamente a la mitad comparados con pacientes que no reciben suplementos de insulina. Sin embargo se recomienda reducir la carga de glucosa antes de utilizar insulina, a excepción del paciente diabético.(81)

En mediciones directas de producción de glucosa durante la infusión, el ahorro de nitrógeno máximo ocurre cuando la tasa de infusión de glucosa es de 1 mg/kg./min ya que la tasa de producción es más eficientemente suprimida. En voluntarios se utiliza la infusión de glucosa a razón de 1.3 mg/kg/min lo cuál produjo una disminución en la tasa de excreción de nitrógeno de 6.1 a 2.4g/m<sup>2</sup>/ día.(76)

### **TOXICIDAD:**

Los efectos indeseables de la infusión de carbohidratos (CHO), son principalmente incremento en el CO<sub>2</sub> e hígado graso. La sobredosificación de glucosa en pacientes críticamente enfermos es considerada cuando sobrepasa la capacidad de oxidación (5-8 mg/kg/min) 25-30 Kcal/Kg/día.

El excesivo aporte de CHO puede precipitar sufrimiento respiratorio especialmente en pacientes que tienen reserva respiratoria limitada, como es el caso de enfermos portadores de enfermedad obstructiva crónica. Por otro lado el hipermetabolismo también incrementa los requerimientos ventilatorios, aumenta principalmente el CO<sub>2</sub>, el consumo de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>) se modifica de manera variable. De acuerdo a la gravedad de la lesión, el volumen minuto aumenta, el aumento en la tasa metabólica es particularmente responsable de la estimulación ventilatoria con incremento inicial de la frecuencia respiratoria.(83)(84)(8510)

El incremento de CO<sub>2</sub> esta relacionado con tres mecanismos básicos:

La oxidación de carbohidratos (cociente respiratorio de 1.0) con producción de aproximadamente 40% mas de CO<sub>2</sub> que la oxidación de lípidos (cociente respiratorio 0.7).

La administración de glucosa en pacientes lesionados produce un incremento en el consumo de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>) en un 20-30%, con un aumento proporcional de CO<sub>2</sub>.

La conversión de exceso de carbohidratos a lípidos requiere 2 de cada 6 carbonos de dextrosa para ser excretados en la respiración. Es necesario reconocer en este último punto que solo un tercio de la infusión de la dextrosa es oxidada y almacenada como lípidos y/o glucógeno(76).

La administración continua y excesiva de carbohidratos condiciona esteatosis, produce aumento en la concentración de insulina y como resultado de ambas movilizaciones existe un aumento en la síntesis de triglicérido. Su depósito es principalmente en el hígado. Otros efectos tóxicos de los carbohidratos son el coma hiperosmolar no cetótico, que es infrecuente, pero de complicaciones serias, asociado con elevaciones de glucosa rica mas de 800 mg/dl mas los efectos propios de la hiperosmolaridad.(83)(85)

## **OTRAS FUENTES CALORICAS:**

Como fuente calórica la dextrosa a mostrado grandes beneficios, sin embargo se han ensayado soluciones de mayor densidad calórica como etanol, polialcoholes, fructuosa, sorbitol, xilitol.

El etanol posee una densidad calórica de 7 cal/g, pero su administración endovenosa aún no es segura debido a los efectos metabólicos que ocasiona. Xilitol (C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>) es un 5 carbono polioliol y producto intermedio en el ciclo glucorónico acido-xilulosa y en la vía pentosa-fosfato, con metabolismo primario en el hígado donde es convertido vía insulino dependiente hacia glucosa 6 fosfato.

Los estudios en ratas han demostrado que el xilitol puede ser una alternativa como fuente de carbohidratos no glucogénicos. En asociación con otros tipos de sustratos como glucosa, aminoácidos parece mejorar el equilibrio de nitrógeno, en pacientes sometidos a cirugía.

Se ha demostrado en ratas que la glutamina juega un papel importante en el transporte de nitrógeno, en sepsis la proteólisis muscular resulta del balance negativo de nitrógeno siendo este resultado un problema clínico ya que la tasa de sobrevida es inversamente proporcional a la pérdida de masa muscular, lo que ha llevado a intentar nuevos estudios sobre las interrelaciones de los sustratos y otras futuras posibilidades como el xilitol.

Algunos trabajos mencionan la administración hipocalórica de xilitol mas suplemento de glutamina en soluciones parenterales donde observaron mejoría en el balance de nitrógeno, disminuyó la pérdida de glutamina intracelular, la degradación e incremento la síntesis de proteínas musculares, además de la síntesis endógena hepática. Se han observado efectos directos citoprotectores en las células del tracto gastrointestinal. La asociación de estos sustratos mostraron alevación plasmática y concentraciones intracelulares de aminoácidos de cadena corta, tirosina y fenilalanina.(86)

Estudios en animales y en hombres sometidos a trauma y sepsis, la infusión hipocalórica de xilitol en mezcla con glucosa exclusivamente fue más eficiente en preservar las proteínas corporales que la glucosa sola. La gluconeogénesis hepática fue significativamente reducida comparado solo con glucosa isocalórica.(87)

Los carbohidratos primariamente utilizados como sustitutos de glucosa en nutrición parenteral como fructuosa, sorbitol, xilitol, son metabolizados inicialmente en el hígado vía insulino-dependiente en contraste con la glucosa, a la infusión de estos sustratos se asocia una moderada elevación en la glucosa sanguínea y niveles de insulina, lo que condujo a racionalizar su utilidad como componentes en la nutrición parenteral, por otro lado las infusiones con xilitol han sido asociadas con formación de oxalato de calcio, existen reportes de depósitos de oxalato de calcio en riñón que desarrollan falla renal aguda por nefrotoxina metabólica. El uso de xilitol puede ser una alternativa en asociación con glucosa, sin embargo su utilidad clínica aun es limitada.(73)(88)

## **REQUERIMIENTO DE LIPIDOS:**

Los requerimientos de ácidos grasos esenciales, como el ácido linoléico es cerca de 4% del ingreso de energía, 10 gr al día.(89)

Es recomendable que la tasa de administración de triglicéridos no exceda de 0.10 gr/kg/hora en pacientes hospitalizados y 0.15 gr/kg/hora en pacientes que reciben nutrición parenteral en su casa.

Es importante señalar que deben ser calculados de acuerdo a las diferentes condiciones clínicas de cada enfermo. En pacientes sin lesión es posible proveer la suplementación lipídica equivalente a 30-40% de la ingesta total de calorías. Durante la fase hipemetabólica es posible incrementar los requerimientos lipídicos de 50 a 55% del ingreso total de calorías, evidentemente en pacientes que han sido sometidos a criterios de selección.

Los triglicéridos de cadena larga no deben de ofrecerse a mas de 1.0 gr/kg/ hora.(90)

## **ACIDOS GRASOS ESENCIALES:**

El ácido linoléico (LA 18:2n6), ácido linolénico (18:3n3) y el ácido araquidónico (AA,20:4n6), son los únicos ácidos conocidos como esenciales en la nutrición completa de muchas especies, incluyendo al hombre . Se requiere su ingesta en los alimentos ya que el ácido linoléico no puede ser sintetizado en el organismo, el ácido araquidónico es formado a partir del ácido linoléico en casi todos los mamíferos.

Los lípidos tienen una importancia fundamental como fuentes de energía , forman las estructuras de las membranas celulares (fosfolípidos), reguladores del tono vascular (prostaglandinas), mensajeros celulares (fosfoinositoides). Su gran participación en muchos procesos orgánicos ejercen un potente efecto sobre el sistema inmune.

Los cambios en el contenido dietético de las grasas altera la composición de los ácidos grasos en las membranas celulares, por ejemplo los animales que se alimentan con aceite de frijol de soya, tienen mayor concentración de ácido linoleico y ácido araquidónico en sus células que cuando son alimentados con dieta de sebo de carne . Los cambios en los componentes dietéticos de los lípidos ejercen ciertamente un potente efecto en el sistema inmune, participan en la inmunomodulación, básicamente por algunos elementos como :

Abastecimiento de energía, provisión de ácidos grasos esenciales y vitaminas solubles en grasas, por medio de sus efectos en las membranas celulares, por efectos de receptor, liberación de ecosanoides por acción de la fosfolipasa A2, siendo estos derivados de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, los cuáles deprimen la respuesta inmune.

El ácido araquidónico es metabolizado por dos vías principales, la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa . Siendo los macrófagos la principal fuente de circulación de prostaglandinas y leucotrienos.

La tasa de síntesis de los ecosanoides es influenciada por la disponibilidad de ácido araquidónico el cual depende del ácido linoléico dietético y la actividad de la desaturasa gamma 6 hepática, de la regulación de la membrana fosfolipídica por acción de la fosfolipasa A2 la cual es activada después de la lesión.

También el ácido linoléico es precursor de prostaglandinas monoecoicas y diecoicas. PG1, PG2, han sido descubiertas como inmunosupresoras.

Los ácidos grasos omega 6 de cadena larga son precursores de prostaglandinas triecoicas (PG3), siendo estos menos potentes que los diecoicos, como ejemplo los tromboxanos A3 (TxA3) que no agregan plaquetas como tromboxanos A2 .

Las prostaglandinas trienoicas disminuyen el metabolismo del ácido linoléico y reducen la síntesis de prostaglandinas diecoicas. PGE2 aumenta por altas concentraciones en la producción de AG poliinsaturados de cadena larga, a estas dosis son inmunosupresoras para linfocitos y macrófagos. Las prostaglandinas E2 forman parte de un sistema de retroalimentación fisiológica negativa que modera la extensión y duración de la respuesta inmune.

A niveles elevados suprime la respuesta mitogénica, producción de IL2, generación de células citotóxicas y la migración de linfocitos e incrementa la actividad de células T supresoras, son

producidas en cantidades inmunosupresivas en pacientes con sepsis, SIRPA, quemaduras, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM).

Aún en estados crónicos la PGE2 representa condiciones inflamatorias causantes de inmunodepresión con predisposición importante a la infección.

La PGE2 también juega un papel importante en la regulación del metabolismo hepático vía β-oxidación, inhibe la estimulación de glucagón así como la cetogénesis. Incrementa la concentración de ácidos grasos la cuál ocurre durante la NPT, además promueve la acumulación de lípidos en el hepatocito. Es un potente secretagogo de glucagón y liberación de insulina en los islotes pancreáticos de las ratas y pueden ser mediadoras y modificar la respuesta hormonal de otros secretagogos.

Las células hepáticas (parenquimatosas), tienen receptores a las prostaglandinas y son rápidamente metabolizadas. Las células hepáticas no parenquimatosas como las células de Kupffer y células endoteliales pueden sintetizar prostaglandinas, las cuáles pueden modular el gasto de la glucosa hepática y oxidación lipídica.(96)

Las dietas de alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga son el aceite de cartamo, girasol, soya los cuáles reducen la competencia inmune, suprimen la respuesta mitogénica a los esplenocitos y linfocitos T, promueven la tumorigénesis, disminuyen el número de linfocitos B, reducen la generación de linfocitos B y anticuerpos. También han demostrado que inhiben la quimiotaxis, deprimen la fagocitosis y actividad bacteriana de los neutrófilos.

Se ha demostrado que ha bajas concentraciones de ácido linoléico es suficiente para conservar el funcionamiento normal del sistema inmune, a elevadas concentraciones lo suprime. Estos hechos sugieren que la modificación en la síntesis de eicosanoides podrían tener efectos benéficos, ya sea por un lado ofrecer administración exógena de prostacinas y uso alternativo de lípidos para alterar los metabolitos derivados del ácido araquidónico.

(91)(92)(93)(94)(95)

Los ácidos grasos de cadena larga han demostrado gran afectación al estado inmunológico.

Los ácidos grasos poliinsaturados, omega 6 son derivados de ácidos grasos esenciales, derivados del ácido linoléico y pueden ser significativamente inmunodepresores.

La administración de omega 6 incrementa la producción de tromboxanos A2, el cuál puede causar trombosis y vasoconstricción.

1.-Prostaglandina E2 aumenta por omega 6, la cual tiene efectos directamente inmunodepresivos por reacción de hipersensibilidad mediada por células.

2.-PGE2, inhibe la síntesis de complemento

- Incrementa la generación de superóxidos

- Disminuye la tumorigénesis.

- Tiene efectos inmunosupresivos porque incrementa la supresión de la actividad de las células T.

- Incrementa los leucotrienos B4, los cuáles produce quimiotaxis de los neutrófilos.

-PGE2, juega un papel importante en la regulación de metabolismo hepático inhibe el glucagón, la glucogenólisis y cetogénesis, incrementa las concentraciones de ácidos grasos, lo cuál ocurre durante la NPT, promueve el desarrollo de acumulación lipídica en el hepatocito.

### **ACIDOS GRASOS OMEGA 3**

Son una variedad de ácidos grasos poliinsaturados semiesenciales, generan una amplia variedad de prostaglandinas y leucotrienos, incrementa la prostaglandina PG1<sup>3</sup> y LTB5.

Primariamente encontrados en los aceites de pescado, producen eicosanoides que son mucho menos activos biológicamente que los ácidos grasos omega 6. Los omega 3 inhiben la ciclooxigenasa, realizando la respuesta inmune mediada por células, incrementan la resistencia a las infecciones, disminuyen la respuesta inflamatoria, inhiben la respuesta plaquetaria, reducen la trombosis y previenen aterosclerosis.(97)22)

Por otro lado inhiben el metabolismo de los omega 6 a través de su competencia con la desaturasa, un paso temprano en la síntesis de eicosanoides, disminuyen por lo tanto la formación de las dos series de prostaglandinas y las 4 series de leucotrienos. Estimula la serie triónica de las prostaglandinas (PG1<sup>3</sup>) (TxA3), con efecto vasodilatador y antiagregante de PG1<sup>2</sup>, así como la facilidad de liberación de factor relajante derivado del endotelio (FRDE), que es una sustancia vasoactiva relajadora potente, estimulada por omega 3, esto explica su efecto antitrombótico y

antiescleroso, ya que la liberación de FRDE no solo relaja el músculo liso vascular sino que también inhibe la agregación y adhesividad plaquetaria .

Los FRDE y las endotelinas inducen claramente en varios estudios en animales, acciones celulares que pueden claramente ser modificadas por la liberación correspondiente de prostaglandinas con el uso de omega 3 en la dieta.

Omega 3, también disminuye la actividad de TxA2, los radicales libres de oxígeno por linfocitos polimorfonucleares, la producción de citoquinas .

La ingestión de 18 gramos de aceite de pescado al día en voluntarios sanos se asoció con menor producción de IL1 en monocitos estimulados in vivo por endotoxinas, lo cual minimiza la respuesta catabólica.

Las posibilidades terapéuticas de los omega 3, permiten en el futuro ofrecer al enfermo grave los beneficios de nuevos inmunomoduladores, lo cual permite un apoyo nutricional óptimo, seguro, con menores riesgos deletéreos para la inmunocompetencia.(95)(97)(98)(99)24)

#### **ACIDOS GRASOS DE CADENA CORTA:**

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) son también llamados ácidos grasos volátiles, ácidos grasos orgánicos C1-6, formado en el tracto gastrointestinal de los mamíferos por fermentación microbiana de los carbohidratos.

Acetato, propionato y butirato forman aproximadamente el 85% de los ácidos grasos de cadena corta y son los productos finales de fermentación de los carbohidratos en el colon. Participan también el metanol, y los gases CO2, H2, CH4.

A lo largo del intestino humano, las concentraciones de AGCC son aproximadamente 75mM acetato, 30mM de propionato, y 20mM de butirato, refleja la similitud de la flora bacteriana en este órgano. Es más conocido el metabolismo del butirato ya que cerca del 75% del oxígeno consumido por el coloncito es atribuido a la oxidación del butirato.

Los AGCC son metabolizados por el epitelio, son transportados del hígado a la sangre portal a concentraciones 4-10 veces más que en la circulación sistémica, esto indica una depuración substancial en el hígado. Son rápidamente absorbidos por la mucosa intestinal, relativamente altos en contenido calórico y rápidamente metabolizados en el epitelio intestinal e hígado, estimulan la absorción de agua y sodio en el colon.

Sus efectos tróficos son más en el colon que en el intestino delgado. Los tres mayores AGCC (acetato, propionato, butirato) son absorbidos y metabolizados en ciego y en epitelio celular de la mucosa colónica.

Se ha estimado la absorción de AGCC, pueden proveer 5-30% de los requerimientos diarios de energía. Estudios con perfusión intraluminal colónica estiman que el colon humano tiene la habilidad de absorber cerca de 540 Cal/día en forma de AGCC. La infusión de AGCC en el colon de animales incrementa la recuperación en casos de anastomosis colónica, e incrementa el contenido de DNA de la mucosa.

La nutrición parenteral suplementada con AGCC, reduce la atrofia de la mucosa intestinal. Permite una absorción eficiente de proteínas y puede facilitar cotransporte de otros nutrientes a través de la pared intestinal edematosa.(95)(100)(101)

#### **ACIDOS GRASOS DE CADENA MEDIA:**

Las emulsiones de triglicéridos de cadena media (TCM), continúan ácidos grasos de 6 a 10 carbonos esterificados por glicerol y son metabolizados por mecanismos diferentes a los triglicéridos de cadena larga (TCL) los cuales tienen ácidos grasos de 12-24 carbonos . El valor calórico de los TCM es de 8.3 Cal/gr y la de los TCL es de 9.2Kcal/gr.

Es evidente la superioridad de los TCM sobre los TCL por los siguientes fundamentos:

- 1.- No requieren de la carnitina para entrar a la mitocondria (excepto en el músculo esquelético de la rata) y ser convertidos en CoA e iniciar la beta oxidación.
- 2.- Al ingresar en el organismo son rápidamente oxidados y por lo tanto no son almacenados en forma de grasa.
- 3.- No inducen hiperlipidemia.
- 4.- Son 100 veces más solubles en medios lípidos y acuosos que los TCL lo que disminuye su unión a las proteínas séricas y aumenta su entrada a la célula y por ende su utilización.

5.-Previenen hipoglicemia, favoreciendo la gluconeogénesis al no ser bloqueado por administración de 2 tetradecilglicerato, que es un inhibidor de la carnitina- acyltransferasa.

6.- Su hidrólisis es 5 veces más rápida en el intestino que los TCL y la absorción de ácidos grasos libres es dos veces más rápida.

7.- No inhiben la síntesis de ATP, ni estimulan la hidrólisis del mismo.

8.- Proporcionan como segunda fuente de calorías a los cuerpos cetónicos para ser utilizados por los tejidos periféricos ya que el hígado carece de 3 oxoacil-CoA transferasa necesaria para su metabolismo. A diferencia con los TCL reducen la dependencia de albúmina y apoproteína CII, la incidencia de hiperbilirubinemia es menor, esto le confiere una posibilidad mayor para el paciente cirrótico

Se han empleado recientemente mezclas que contienen triglicéridos de cadena media y triglicéridos de cadena larga, compuestos de 50% de TCl y 50% de TCM, emulsiones con fosfatos de huevo al 1.2% y 2.5% de glicerol como agente osmótico activo.(102)(103)(104)

Los TCM son ácidos monocarboxílicos, fuente de calorías cuando son administrados en proporciones similares que los TCL. En contraste con TCL, los TCM no requieren de la formación de quilomicrones y son transportados directamente hacia el hígado por el sistema porta.

Se han observado cambios en la concentración de cuerpos cetónicos sanguíneos y niveles séricos de insulina por el uso de TCM. Durante la infusión de TCM la producción de cuerpos cetónicos están considerablemente elevados, sin inducir cetosis. Los efectos de los cuerpos cetónicos sobre el balance de glucosa-insulina resulta en un incremento de la liberación de insulina.

Baba sugiere que los TCM inducen hiperce-tonemia y puede estimular la actividad tisular de las células grasa. Berry ha observado incremento en la termogénesis después de la administración de TCM, y lo ha relacionado con los procesos de consumo de energía. (105)(106)(107)

El índice de depuración alcanza niveles máximos en 1 hora, posterior al inicio de la infusión y declina posteriormente. Los triglicéridos exógenos incrementan progresivamente hasta 2-3 horas y posteriormente disminuyen lentamente.(108)

En relación al balance de nitrógeno se ha observado que los TCM en comparación con emulsiones de soya mejoran el balance nitrogenado, disminuyen la oxidación de la leucina y mejoran el estado proteico visceral.(109)

## **TOXICIDAD**

Los trastornos más importantes por el uso de lípidos son los relacionados con las pruebas funcionales hepáticas, estas ocurren en las dos terceras partes de los pacientes sometidos a nutrición parenteral, durante las primeras dos semanas de tratamiento. Algunos pacientes tienen elevaciones insidiosas las cuáles corrigen al modificar la fórmula nutricional ó suspenderla. Estas observaciones fueron hechas en pacientes sépticos con diferentes patologías, sin daño hepático. Las pruebas de laboratorio que presentan mayores alteraciones son la transaminasa glutámico pirúvica (TGP), fosfatasa alcalina (FA) e incrementos variables en las bilirubinas, al fin de la cuarta semana. Se han considerado como causa de estas elevaciones en forma gradual a la infiltración grasa por cambios observados en biopsias de hígado.

El origen de la colestasis progresiva es por fuentes de calorías no proteicas. La presencia de colestasis progresiva ocurrió en 10 de 18 pacientes que recibieron 3gr/kg/día comparado con pacientes quiénes recibieron solo 1 gr/kg/día.

El diagnóstico de esteatosis hepática es primordialmente hecho por biopsia y se ha reportado dentro de los primeros 10 a 14 días de apoyo nutricional. Mediante ultrasonografía hepática se ha detectado estancamiento biliar en pacientes quiénes reciben apoyo nutricional, la incidencia incrementa en un 6% durante las primeras tres semanas, en un 50% a la cuarta y sexta semana de nutrición parenteral e incremento en el 100% en pacientes que reciben nutrición parenteral por mas de 6 semanas. Los mecanismos postulados incluyen disfunción ileal secundaria, ausencia de nutrientes enterales, dilatación de la vesícula biliar y estasis biliar.

Las complicaciones hepáticas observadas en pacientes que han recibido nutrición parenteral a largo plazo en un rango promedio de 3 meses a 5 años se han caracterizado por alteraciones en las pruebas bioquímicas con elevaciones de la fosfatasa alcalina, de las transaminasas y síndrome clínico de ictericia, otros estudios reportados por Boncompain no excede al 15% de los valores normales. Histológicamente, estos desórdenes aparecen como degeneración grasa, fibrosis portal e infiltrados periportales, se han expuesto algunas explicaciones como: Excesivo

aporte calórico, esencialmente lípidos, deficiencia de ácidos grasos esenciales, ingreso lipídico mayor de 2.5 gr/kg/día, deficiencia de carnitina, proliferación bacteriana intestinal, producción de ácido litocólico, resección masiva de intestino delgado, y deficiencia de hierro. Es posible evitar estas complicaciones a largo plazo con la administración de 1,26 g/kg/día con emulsiones lipídicas que contenga una mezcla de 50% TCI y 50% de TCM. (109)(110)

La patogénesis de la disfunción hepática asociada con nutrición parenteral es multifactorial se requieren estudios mas controlados para individualizar cada una de las posibilidades.

Se ha observado que los triglicéridos de cadena larga han sido implicados como causa de hepatomegalia, pigmentación acumulada en de las células de kupffer, esplenomegalia y lesión de las células reticuloendoteliales en algunos pacientes.

A altas dosis (mayores de 3gr/kg) induce ictericia colestática progresiva (109).

La prevalencia de colestásis es también elevada en pacientes con hipoalbuminemia, esto sugiere la asociación de infección, así como también crecimiento de la flora bacteriana intestinal.

También se han observado cambios en el sistema fibrinolítico, en particular disminución de los niveles plasmáticos de activador tisular de plasminogeno (T- pa) y aumento en los niveles del inhibidor activador plasminógeno tipo 1 (PA-1), en asociación con un número importante de condiciones patológicas como trombosis venosa recurrente, enfermedad arterial coronaria, sepsis, diabetes.

Existe un mayor riesgo de trombosis, por activación plaquetaria e incremento en la producción de factor tisular de monocitos sanguíneos circulantes.(111)

La disfunción plaquetaria es posible encontrarla en pacientes pediátricos menores de 7 años que han recibido 3.3 gr/kg por más de 14 horas. Los neonatos prematuros frecuentemente desarrollan ictericia e hiperbilirrubinemia indirecta por su inhabilidad de conjugar bilirubinas. Cuando las concentraciones séricas de bilirubinas exceden de 20 mg/dl, se deposita bilirubina no conjugada en células cerebrales, ocasionado Kernicterus. El resultado de este síndrome neurológico condiciona desde incoordinación neuromuscular hasta ataxia y convulsiones.

Aún la administración de emulsiones lipídicas intravenosas son controversiales en neonatos prematuros. Otros efectos deletéreos son los observados en pacientes con falla respiratoria e incluye hipoxemia, es rara, sin embargo puede ocurrir cuando son administrados rápidamente (2-4 horas), condicionado alteraciones importantes en la ventilación-perfusión. Skeie ha demostrado que las alteraciones en relación a la ventilación-perfusión están relacionadas con las prostaglandinas, leucotrienos, y síntesis de tromboxanos. Condicionan vasoconstricción pulmonar como resultado de TxA2 y síntesis de PGF2. En contrapunto, las infusiones bajas de emulsiones lipídicas aparentemente favorecen la síntesis de prostaglandinas vasodilatadores y antiinflamatorias(PGE2,PG1 2).

El incremento en la presión de la arteria pulmonar han sido demostrado tanto en pacientes sépticos como en no sépticos que recibieron 500 ml de emulsiones grasas al 20% . Venus y cols demostraron efectos similares en pacientes con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria progresiva aguda, quienes recibieron 3 mg/kg/min de emulsiones grasas intravenosas además de observar aumento de la resistencia venosa periférica. Otros investigadores como Likewise demostraron efectos deletéreos en la función pulmonar, en particular, disminución de los corto circuitos pulmonares en pacientes con SIRPA con emulsiones grasas al 10% durante 4 horas. La infusión de lípidos intravenosos tiene mayor rango de seguridad si son infundidos junto con el resto de los sustratos y aditivos en programación para 24 horas, lo que promueve su depuración en la circulación(112)(113)

## **CONCLUSIONES:**

- 1.- Los carbohidratos (CHO) son fundamentales para los principales procesos orgánicos.
- 2.- Los CHO son almacenados por el hígado y son liberados a la circulación a una velocidad de 2 a 3.5 mg/kg/ min.
- 3.- 100 a 150 gr/ día de glucosa son necesarios para reducir al mínimo el catabolismo proteico y evitar cetosis.
- 4.- La tasa máxima de oxidación de la glucosa es de 5 mg/kg/ mín con lo cuál se evitan los efectos de la sobredosificación.
- 5.- El suplemento lipídico en pacientes sin lesión es de 30-40%, en pacientes hipermetabólicos es posible utilizar hasta 50-55% de estos sustratos.
- 6.- El ácido linoléico es precursor del ácido araquidónico, que producen ecosanoides que condicionan disminución de la respuesta inmune.
- 7.- El ácido linoléico a bajas concentraciones es suficiente para conservar las funciones normales del sistema inmune, a altas concentraciones lo deprime.
- 8.- Los ácidos grasos omega 3, producen ecosanoides menos activos biológicamente.
- 9.- Omega 3, derivados del aceite de pescado tienen ventajas inmunomoduladoras superiores a otra fuente, son el sustrato lipídico más promisorio en el futuro.
- 10.- Los ácidos grasos de cadena corta son absorbidos en la mucosa Intestinal e hígado con efectos tróficos mayores en colon.
- 11.- Los triglicéridos de cadena media (TCM) tienen mayor valor biológico que los triglicéridos de cadena larga (TCL).
- 12.- La mezcla de 50% de TCM y 50% de TCL evita la deficiencia de ácidos grasos y reduce la depresión inmune.
- 13.- El balance nitrogenado mejora con TCM, disminuye la oxidación de la leucina y mejora el estado proteico visceral.
- 14.- Los TCM tienen menor efecto sobre el sistema inmune.
- 15.- Las complicaciones mas frecuentes de las fuentes lipídicas es la colestasis progresiva, rara vez hipoxemia y bajo ciertas circunstancias.
- 16.- El metabolismo no proteico es fundamental como fuente de aporte energético, mejora el balance nitrogenado, modulan la respuesta inmune.
- 17.- Los avances en la obtención de nuevos sustratos no proteicos permiten ofrecer al enfermo en estado crítico una gama amplia de posibilidades terapéuticas con menores efectos tóxicos, mayor aporte energético y mayor regulación inmunológica.

## MICRONUTRIENTES:

### "Todo fluye nada es estacionario" HERACLITO

Consideraciones generales:

El establecer una adecuada nutrición es esencial para mantener el equilibrio fisiológico del medio interno.(114) Los micronutrientes (vitaminas) son sustancias orgánicas esenciales, imprescindibles para el crecimiento, desarrollo equilibrio y cumplimiento de las funciones celulares.

Clasificación:

Vitaminas Liposolubles:

Vitamina A (retinol), Vitamina D (colecalciferol), Vitamina E (tocoferol), vitamina K (fitoquinona).

Vitaminas Hidrosolubles:

Complejo B: Hematopoyético (ácido fólico, vitamina B12 (cobalamina).

Energía.- vitamina B1 (tiamina), vitamina B2(riboflavina).

Vitamina B3 (niacina), ácido pantoténico, biotina.

Otros: Acido ascórbico, vitamina B6 (piridoxina).(115)(116)

Los requerimientos de los diferentes elementos vitamínicos son variados y dependen del estado de salud y enfermedad de cada individuo, considerando niveles elevados de requerimientos durante los estados de estrés (eje vitamina B12, vitamina B6, ácido pantoténico, vitamina C), los participantes en la respuesta inmune (Vitamina A, vitamina D, Vitamina B6, Acido pantoténico, ácido fólico, vitamina C), en cicatrización de heridas (vitamina A, vitamina B12, vitamina C) y en la prevención por lesión de metabolitos tóxicos de oxígeno como (vitamina C, vitamina D, vitamina E, carotenoides), esta variedad de elementos, son requeridas en diferente proporciones, su participación como componentes biológicos son de fundamental importancia ya que su déficit, por depleción orgánica o por falta de aporte necesario, desencadenará diversos síntomas y signos que si bien el clínico no es capaz de vislumbrar o pasan desapercibidas, condicionara retraso en las funciones orgánicas.(117)

El considerar requerimientos de este tipo de nutrientes implica determinar el tipo de enfermedad, tiempo de evolución, el grado de respuesta inflamatoria sistémica, grado de hipercatabolismo, por lo tanto un monitoreo clínico y bioquímico estrecho, y siendo parte de una terapia multisistémica, optimiza los recursos y mejora el pronóstico de vida en el enfermo crítico.

La participación de todos los complejos vitamínicos son importantes para el desarrollo orgánico y están interrelacionadas, en este escrito solo se tocaran las involucradas con la respuesta antioxidante e implícitos en actividad determinantes en la membrana celular (las vitaminas liposolubles).

La concentración sanguínea de vitaminas cambia considerablemente durante la fase de respuesta aguda a la lesión, desconociéndose hasta la fecha los requerimientos exactos. Se ha observado que existe una significativa pero transitoria disminución de concentraciones séricas de vitaminas A, E, B 6, C y D que aparentemente corresponden a una respuesta de fase aguda por los cambios en las concentraciones de proteína C reactiva que son influenciados por linfoquinas y mediadores hormonales. La activación del complemento durante la sepsis mediado por endotoxinas induce inhibición del transporte de vitamina C por inadecuado suplemento de vitamina C.

La disminución en la concentración sanguínea de lípidos disminuye las concentraciones séricas de vitamina E. La concentración de vitamina A declina hasta un 92% durante la fase de respuesta aguda. (117). La ingesta de este tipo de micronutrientes debe ser evaluada y considerada ya que no existe un control adecuado tanto clínico como serológico, tanto en aporte como en profilaxia, considerando este último punto como fundamental en pacientes en quienes se prevé un padecimiento desgastante, e inmunoincapacitante.Tabla 2

Por otro lado es necesario considerar otro tipo de factores que influyen en los requerimientos diarios y evidentemente en los estados de enfermedad como la raza, sexo, edad. (118). Los medicamentos así, como todos los estados morbosos que se perpetúan, influyen para una mayor o menor pérdida de vitaminas, son variables dependientes de la magnitud del daño por lesión y/o trauma.

Otro compuesto que detiene las reacciones en cadena por reacción directa con radicales peróxido (antioxidantes endógenos) ejem, vitamina E, siendo el más importante lípido soluble.

El ácido ascórbico es un potente donador de electrones que reacciona con el superóxido, peróxido y radicales hidroxilo en forma de ácido dehidroascorbico. Vitamina C y E actúan sinérgicamente, vitamina E actúa como antioxidante primario y el resultante radical tocoferol es reactivo con vitamina C el cual reduce enzimáticamente los procesos de oxidación.

Las funciones del B caroteno como antioxidante sobre condiciones de baja tensión de oxígeno, puede disminuir la peroxidación lipídica.

B caroteno, vitamina C y E, también constituidas en la dieta se han postulado como preventivos para el Cáncer en investigaciones recientes, se ha identificado su habilidad de atrapar radicales libres de oxígeno y neutralizar moléculas de oxígeno activas como posible mecanismo de prevención.(119)

Se han encontrado significativas concentraciones de vitamina E en el miocardio, en el citosol y la membrana mitocondrial. En estudios in vitro se ha demostrado que la vitamina E funciona como atrapador de radicales libres de oxígeno y protege al miocardio de la peroxidación lipídica.

Tiene una acción sinérgica con el ácido ascórbico (vitamina C) el cuál reacciona con radicales de vitamina E (depósitos) para regenerar vitamina E.

Los radicales de vitamina C son reducidos por NADH reductasa. Debido a la naturaleza lipofílica de la vitamina E sirve como antioxidante dentro de la membrana y la vitamina C sirve como sistema transportador de electrones solubles al agua en el citosol y en el líquido extracelular.

La vitamina E protege contra el daño miocárdico inducido por la isoprenalina, ya que los radicales libres pueden ser generados dentro de la membrana, en asociación con la activación de la cascada del ácido araquidónico y con la auto oxidación de las catecolaminas.

Durante la isquemia miocárdica, la activación de la fosfolipasa incrementa la liberación de araquinodato e incrementa la liberación de norepinefrina. El miocardio tiene una serie de mecanismos de defensa que incluyen las enzimas superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y otros antioxidantes endógenos como la vitamina E, ácido ascórbico y cistina que protegen a las células de los metabolitos de oxígeno citotóxico.(120)

El aporte justificado de vitaminas por la vía enteral y parenteral en el paciente críticamente enfermo permiten conservar las reservas orgánicas y modular con su aporte, los requerimientos la respuesta del huésped a la lesión. (tabla3-4). Las mezclas o combinaciones en soporte parenteral total deben ser vigiladas, se ha observado que tanto la vitamina A, E, K1 son estables en mezcla e NPT, las emulsiones grasas son agentes protectores, además de tener un rangos importante de seguridad y su confiabilidad en el uso de infusión continua han sido aprobadas.(121)(122).

#### **MICRONUTRIENTES (VITAMINA E):**

La vitamina E fué primeramente popularizada en los 40s por los hermanos Shute.

Vitamina liposoluble rica en fuentes de aceites vegetales, por lo cuál requiere absorción biliar. Veinticinco por ciento de la ingesta de vitamina E es absorbida en el tejido linfático. No es un acarreador específico sin embargo, se une a las proteínas del plasma.

Los niveles plasmáticos de vitamina E son elevados correlacionados con el total de lípidos plasmáticos, 90% de esta vitamina es encontrada en las partículas de las lipoproteínas de baja densidad. Este no es el único almacenaje orgánico de la vitamina E, sin embargo también ocurre en el tejido adiposo, hígado y músculo. 70%-80% de una dosis intravenosa es excretada en la bilis durante un período de una semana, el cuál aparece como metabolito en la orina. (123)

La vitamina E juega un papel importante en la defensa antioxidante y atrapador de radicales libres de O<sub>2</sub>, mediante la peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados en la membrana de las células y organelos, los fosfolípidos de la membrana mitocondrial, del retículo endoplásmico, poseen afinidades para alfa-tocoferol y al parecer, la vitamina se concentra en estos sitios.

Los tocoferoles actúan como antioxidantes interrumpiendo reacciones de cadenas con radicales libres como resultado de su capacidad para transferir un hidrogeno fenólico a un radical peróxido libre de un ácido graso poliinsaturado peroxidado. El radical fenoxi libre formado, reacciona con otro radical peroxi libre, por lo tanto el alfa-tocoferol no se acopla con facilidad a oxidaciones reversibles. Es útil como bloqueador de la membrana celular, su mecanismo de acción indica que cuando un radical lipídico hace contacto con una molécula de vitamina E se forma un radical E muy estable que evita que continúe la reacción.

Tiene grandes propiedades antiaterogénicas. No afecta las concentraciones de colesterol ni de lipoproteínas de baja densidad (124) y ayudan a prevenir la oxidación de membranas celulares fosfolípicas, y en muchos procesos patológicos que deterioran el sistema inmune.

Estudios realizados en sujetos normales mostraron que el tocoferol retrasa los tipos de hipersensibilidad junto con la proliferación de linfocitos y producción de IL2 en respuesta a mitógenos. Es efectiva en reducir la peroxidación lipídica en sepsis, en animales y en humanos.

En ratas se ha notado que la administración previa de Vitamina E a la endotoxina disminuye el índice de peroxidación lipídica. Reduce la coagulación intravascular diseminada y mejora la sobrevida.

Se han reportado niveles séricos de Vitamina E en pacientes con Sepsis y SIRPA y correlaciona con el índice de lipoperoxidación lipídica.(125) En SIRPA los niveles plasmáticos de peroxidación fueron inversamente correlacionados con los niveles plasmáticos de vitamina E, también es asociada con niveles plasmáticos disminuidos de lípidos plasmáticos totales y colesterol plasmático, e indica un estado de malnutrición ya sea por un incremento en la utilización ó disminución de su absorción.(126)

La deficiencia clínica y bioquímica de vitamina E ocurre en los humanos en resultado a una alteración por deficiente absorción y/o transporte. La malabsorción de la vitamina E resulta si:

- 1.- Existe una insuficiente secreción de bilis como en la enfermedad colestática hepática.
- 2.-Secreción insuficiente de enzimas pancreáticas como en la fibrosis quística.
- 3.- Inhabilidad de formación de quilomicrones como en la abetalipoproteinemia.
- 4.- Resecciones quirúrgicas extensas, de intestino delgado, síndrome de intestino corto. El grado de malabsorción es correlacionado con el grado de malabsorción de las grasas.(127) El suplemento de Vitamina E realza la respuesta inmunológica y reduce la incidencia de infecciones severas en mujeres jóvenes, sin embargo en pacientes con trauma es desconocido.(128)

La suplementación de la vitamina E aumenta la respuesta inmune en el paciente anciano, el mecanismo por el cual la vitamina E ejerce este efecto inmunomodulador es la habilidad de disminuir la producción de PGE2 por disminución básicamente de la actividad de fosfolipasa A2

(11). La vitamina E alivia el dolor en osteoartritis y es tan efectiva como el diclofenaco en mejorar los síntomas de espondilitis anquilosante.(129)

Una unidad internacional es equivalente a 1 mg/dl de acetato alfa-tocoferol, es recomendado diariamente 30 mg/dl. Se han observado algunos efectos adversos con ingesta de dosis elevadas como 3200 mg/dl.(121)

#### **EFFECTOS ADVERSOS:**

Vasculopatía hepatotóxica manifestada por ascitis, hepatomegalia, y trombocitopenia, que conlleva a la muerte. El síndrome solo ocurre en infantes prematuros, con peso menor de 1500 gr. Histológicamente se demostró colestasis intralobular progresiva, inflamación de venulas hepáticas y venoclusión extensa sinusoidal por fibrosis.

Enterocolitis necrosante y sepsis:

Reportada en infantes prematuros con alta dosis de vitamina E, más de 30 mg/kg/día mostró incremento en la incidencia de enterocolitis.(12). En sepsis empeora la resistencia a la infección en niños prematuros. Otros efectos secundarios como:

1.- Coagulopatía:

En neonatos prematuros, por prolongación de los tiempos de protrombina posiblemente por inhibición de la vitamina K dependiente de carboxilasa, la cual se correlacionó cuando se administró vitamina K.

A grandes dosis la vitamina E, incrementa las dosis de vitamina K y produce coagulopatía en pacientes vitamina K dependientes, a dosis de 100 mg/dl puede no causar alteraciones de la coagulación.

2.- Tromboflebitis. A dosis de 1600 IU/d reduce la producción de tromboxanos.

3.- Fatiga y cansancio:

Observado con aplicación de 800IU/d que ceden al discontinuarse.

4.- Incremento de los niveles de creatinina sérica:

Solo reportado en tres casos en prematuros, en adultos no hay reportes.

5.- Disminución de hormonas tiroideas.

6.- Alteraciones del tracto digestivo con dosis mayores de 3200IU/d.

La incidencia de efectos adversos es baja. (121)

## **VITAMINA C (ácido ascórbico)**

Vitamina C es una vitamina hidrofílica con propiedades antioxidantes y prooxidantes, al adicionarse hierro causa una intensa oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados. La actividad prooxidante de la vitamina C probablemente resulta de reducción del hierro. La combinación de hierro con vitamina C son usados en la terapéutica ya que aumenta la absorción intestinal de hierro. (131)

El ácido ascórbico es absorbido en la parte superior del intestino por un transporte activo dependiente de sodio. Cincuenta por ciento de 1.5 gr dosis es absorbido, en contraste con 16% de 12 grs. dosis. La capacidad de absorción en el intestino es alcanzada con ingesta oral de 3 grs/ día.

Un hallazgo encontrado es que la poza total corporal de vitamina C es de 20 mg/ kg en humanos aún con una excesiva ingesta, lo que confirma que la poza de ácido ascórbico esta limitada por otros factores más que por la ingesta.

La excreción no metabolizada del ácido ascórbico en el la orina, la filtración por el glomerulo es pequeña y la resorción tubular normalmente es completa.

El oxalato es el mayor metabolito del ácido ascórbico, ocurriendo de 30% a 40% de 30 a 40 mg de oxalato excretado diariamente.(121)

El escorbuto fué una de las primeras enfermedades reconocidas por los Egipcios en 1500 AC. La primera correlación es por James Lind en 1747 con esta frase que popularizó " dos naranjas y un limón deben ingerirse todos los días", la deficiencia de ácido ascórbico es ahora poco común.

Acido ascórbico participa en las tres fases de reparación de heridas.

La quimiotaxis de neutrófilos y macrófagos de la herida durante la inflamación, así como de la función de macrófagos son alterados cuando existe deficiencia de ácido ascórbico. La función del ácido ascórbico es conocida como agente reductor. En la fase de maduración y proliferación de cicatrización de la heridas, actúa necesariamente como electrón donador en la hidroxilación de la prolina y lisina, precursor del colágeno, procolágeno. La hidroxiprolina y la hidroxilisina son requeridos para eslabonar las moléculas de colágeno extracelular y favorecer la cicatrización, es importante en la fase proliferativa como acareador de los grupos sulfato necesarios para la formación de glucosaminoglicanos, componentes de la matriz de la herida. Tiene dos componentes útiles para la cicatrización y dentro de las primeras 24 horas reduce la degradación de colágeno intracelular. Después de 24 horas la suplementación incrementa la síntesis de colágeno y favorece la liberación dentro del medio extracelular.

La deficiencia de vitamina C condiciona una inadecuada secuencia de aminoácidos y empeora la secreción de procolágenos. Otro papel importante del la vitamina C como agente reductor es proteger al hierro y al cobre, metaloenzimas de la oxidación.

La suplementación de vitamina C reduce las concentraciones totales de colesterol en pacientes diabéticos no insulino dependientes, su deficiencia incrementa la aterogénesis.(132)

Las reservas de vitamina C en paciente críticamente enfermos no son claras, y el grado de depresión depende de la severidad de la enfermedad.(133)

Algunos reportes de ácido ascórbico y sepsis han demostrado deficiencia variable, se ha asociado la administración de vitamina C con otros antioxidantes siendo efectivo para reducción de la mortalidad en sepsis y SIRPA.(123)

## **EFICACIA DEL TRATAMIENTO:**

El ácido ascórbico es un importante componente de las defensas antioxidantes, los reportes de efectos benéficos terapéuticos con vitamina C son realmente raros. En el sujeto sano la dosis de 500 mg/día incrementa el contenido de eritrocitos de GSH (glutatin reductasa). Esta observación ha sido traspadada dentro del contexto clínico.(125)

Se han investigado las concentraciones plasmáticas de ácido ascórbico y vitamina C total (acido ascórbico y dehidroácido ascórbico) en pacientes quién cursan con padecimiento agudo, obteniendo resultados de depresión mayor de vitamina C en padecimientos graves y menor depresión y progresiva en padecimientos crónicos y desgastantes. Existen también otros factores que favorecen depresión de este tipo de elementos como son los fármacos que permiten depresión en grado variable.

El rango de aporte es 60 a 200 mg/día con una evidente diferencia en la concentración plasmática en diferentes pacientes la cuál puede variar de acuerdo a la fase de respuesta aguda en los diferentes grupos de pacientes críticos y no críticos, definitivamente es posible considerar que la generación de radicales libres de oxígeno durante la respuesta inflamatoria puede producir una excesiva oxidación de ascorbato y subsecuentemente pérdida plasmática.(133)  
Se han reportado reacciones tóxicas, raras, a ácido ascórbico menor de 4 gr. (121)

#### **EFFECTOS ADVERSOS:**

Efectos renales:

Incluyen calculos de oxalato y de uratos.

Existe un incremento en la excreción de ácido urico y acidificación urinaria por ácido ascórbico con dosis de 4 gr de ácido ascórbico al día.

#### **METABOLISMO DEL HUESO:**

El metabolismo del hueso puede verse afectado por suplementos de ácido ascórbico.

Dosis de 220 mg/kg/día dan como resultado una movilización de calcio y fosfatos desde el esqueleto.

La tasa del metabolismo del colágeno y excreción de hidroxiprolina fué elevada en quiénes recibieron más de 1000 mg/día de ácido ascórbico por 32 días.

#### **SANGRE Y COAGULACION:**

Grandes dosis de ácido ascórbico pueden precipitar deficiencia de cianocobalamina en algunos pacientes quiénes tiene depósitos marginales. Casos reportados aislados de trombosis venosa profunda.

#### **INTERACCION CON OTRAS DROGAS:**

Dos pacientes con megadosis de ácido ascórbico presentaron acortamiento de la protombina en pacientes con administración diaria de warfarina. La asociación de aspirina-ácido ascórbico produjo cristaluria, disminución de la resorción renal tubular. Con antidepresivos tricíclicos y anfetaminas aumenta la concentración plasmática de estradiol.

#### **EFFECTOS GASTROINTESTINALES:**

Esofagitis por contacto prolongado de la mucosa esofágica con tabletas de ácido ascórbico, diarrea.

#### **MIGRAÑA:**

Aplicación de 6 gr de ácido ascórbico en un solo caso.(121)

#### **VITAMINA A (retinoides y carotenoides):**

Retinoides son análogos ó derivados de vitamina A, sustancia liposoluble, su estructura química descubierta en 1930, una Unidad internacional de vitamina A es igual a 0.3 microgramos de trans retinol. El retinol equivalente puede ser usado y convertido a fuentes de vitamina A y carotenoides a una unidad única. Sin embargo 1 retinol equivalente tiene la actividad de microgramo de todo transretinol (3.33IU), 6 micogramos de beta caroteno (10IU) ó 12 microgramos de provitaminas carotenoides.

Beta caroteno (provitamina A) es convertido a retinol primario en la mucosa intestinal.

La ingesta intestinal de retinol, requiere de sales biliares, lipasa pancreática, y grasa en la dieta.

La vitamina A es usualmente almacenada en el hígado en grandes cantidades, sin embargo es una de las vitaminas que sufren mayor depleción.

Afecta significativamente la morfología celular y a una gran producción de sustancias.

Cuando son aplicadas en cultivos de fibroblastos de ratón, produce retinoides y un incremento en la adhesión celular y una disminución no específica en la microviscosidad de la membrana. En las células dérmicas y epidérmicas la suma de retinoides estimula un incremento en el deposito de glucosaminoglicanos en la matriz. Participa en la diferenciación de las células epiteliales y en la producción de moco vía humoral. Es un cofactor en la síntesis de la colágena.

La deficiencia de vitamina A usualmente coincidente con una ó más anomalidades como la malnutrición protéico-calórica, deficiencia de zinc, y frecuentemente en infecciones severas y efectos importantes sobre el crecimiento.(128) Sin embargo, el deficit de vitamina A incrementa el riesgo de morbilidad y desnutrición. La disminución en el aporte de vitamina A está asociado con atrofia y queratinización del revestimiento del tracto respiratorio, tracto gastrointestinal de tal

manera que se alteran las barreras naturales contra la infección, en consecuencia tiene efectos negativos sobre la inmunidad humoral y celular.(134)

La suplementación de vitamina A, incrementa la fibroplasia y acumulación de colágeno en las heridas e incrementa la diferenciación de la tasa de fibroblastos.(117)

El mecanismo por lo cuál disminuye la mortalidad y severidad de la enfermedad en niños aún no está bien establecido, sin embargo se han observado dos mecanismos que influyen en la reducción del riesgo de mortalidad: 1.- En el sistema inmune, por incremento en el número de linfocitos y concentraciones específicas de anticuerpos . 2.- En la integridad de las mucosas.

Las proteínas de fase aguda, son proteínas que incrementan cuando existe infección ó trauma, y dependerán de el estado catabólico y de la tasa de síntesis del huésped. La citoquinas inflamatorias como IL1, IL6 y factor de necrosis tumoral aparentemente son el mayor estímulo para la formación de proteínas de fase reactante aguda, la función de estas proteínas aún no esta bien comprendida, sin embargo su función se ha concentrado sobre su efecto inmunoregulator, remoción de materiales ajenos al organismo, inhibición de proteasas, promoción de la coagulación sanguínea. El suplementar vitamina A puede mediar los cambios en estas proteínas de fase aguda y puede mejorar su síntesis. (135)

La dosis recomendada y segura de vitamina A es menor de 100 000 IU/día.

En el tratamiento de enfermedades como el sarampión se ha observado su efecto benéfico al reducir los efectos de la infección secundaria, tiene efecto protector. Se ha asociado con una disminución significativa de xeroftalmia. En niños quienes reciben dosis suficientes de vitamina A reducen los riesgos de mortalidad en comparación con los enfermos que solo reciben placebo. Estudios de grandes series demuestran sus efectos preventivos, ofreciendo 200,000IU ó 60 mg por día, dos días, observan reducción de la mortalidad en un 50% con este tipo de manejo.(136)

## VITAMINA D

Actualmente se considera a la vitamina D no una vitamina sino una hormona.

Vitamina D2 (ergocalciferol), es sintetizada por irradiación de ergosterol, a esteroil en las plantas y microorganismos, vitamina D3 colecalciferol es sintetizada en la piel por la radiación ultravioleta. Es absorbida en el íleon y requiere la presencia de ácidos biliares, se asocia con quilomicrones y lipoproteínas y es almacenada en el hígado en un 60-80%.

1,25- dihidroxivitamina D3 (1,25-(OH)2D3) es un metabolito biológicamente activo de vitamina D3, este metabolito activo es unido a transportadores de proteínas en el suero, tiene activación celular unida al receptor, actúa en diferentes tejidos y su regulación fisiológica es por retroalimentación negativa. Puede existir deficiencia cuando en algunos de los sitios activos la vitamina D3 (colecalfiferol) es sintetizada en la piel por la 7 dehidrocolesterol en respuesta a la luz ultravioleta, si es insuficiente la exposición puede resultar en deficiencia de vitamina D. Siempre se asocia a otros tipos de déficit por ejemplo: En dieta deficiente más alteraciones del intestino delgado, y en gran porcentaje en el anciano mayores de 70 años. Las enfermedades concomitantes en hígado-intestino y riñón, la depletan, ya que existe deficiente absorción D3 se encuentra elevado en plasma materno, así como en el líquido amniótico de término. Weisman reporta que 1,25 (OH)D3 es sintetizado en el tejido decidual del humano, también se ha demostrado que sirve como mayor regulador del metabolismo del calcio y su homeostasia. Lo realiza mediante tres vías:

1.- Estimula la activación del transporte de calcio y fosfato en el intestino.

2.- Moviliza calcio y fosfato previamente formado en el hueso, e incrementa la osteólisis en unión con la hormona paratiroidea.

3.- Favorece la absorción tubular renal de fosfato.

Participa en la inmunoregulación y en la diferenciación hematopoyética.(138)

1,25 (OH)2D3 estimula la producción de PGE2. En algunos tipos celulares se ha sugerido que el 1,25-(OH)2D3 estimula el cambio de fosfoinositoides que son lípidos que intervienen con los procesos celulares, generando inositol 1,4, 5 trifosfato de diacilgliceroles e incrementa el calcio intracelular, resultando en la activación de la proteína-quinasa-C(CPK).(139)

Uno de los cuadros más importantes por deficiencia de vitamina D es la osteomalasia, también condicionada por deficiencia de fosfato, los datos clínicos son dolor óseo difuso sensibilidad, deformidad ósea, debilidad muscular y depresión emocional, fracturas de huesos, son signos tempranos del inicio de la enfermedad .

La suplementación de vitamina D de 1000 U/día por 1 -2 meses y posteriormente 1000U/día los próximos 6 meses en osteomalasia es requerido. Deben de recibir calcio suplementario.(140)

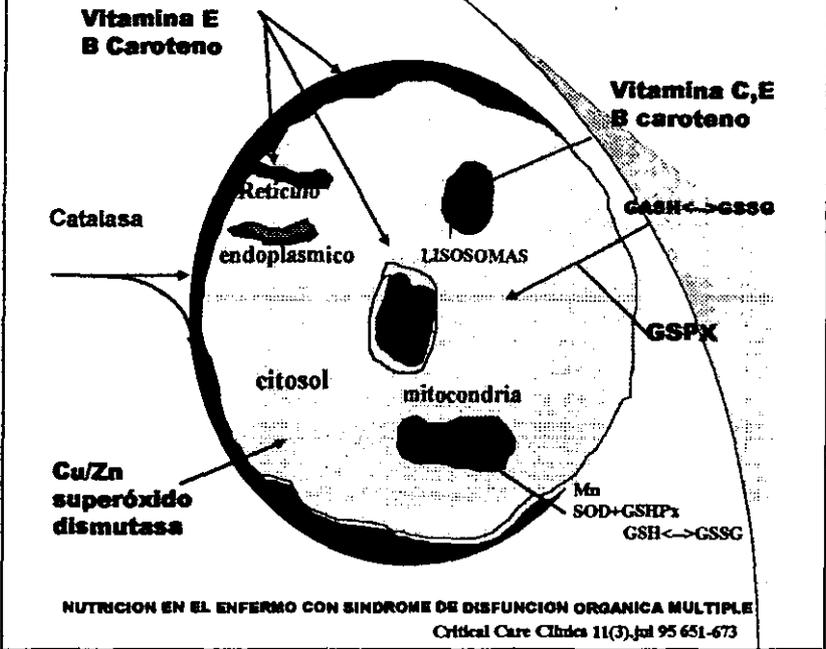
### **MICRONUTRIENTES Y FUNCION CELULAR**

Una vez que los radicales libres condicionan daño celular los mecanismos de defensa antioxidante endógeno son activados, sus sitios activos y concentraciones intracelulares son debilitados, sus depósitos desprovistos, la utilidad de aportar sustratos específicos son benéficos. Vitamina E: antioxidante, liposoluble, sirve como bloqueadora de la combustión de la membrana celular para producción de oxidación. Su mecanismo de acción indica que cuando su radical lipídico hace contacto con una molécula de vitamina E se forma un radical e muy estable y que evita que continúe la reacción . Favorece ó actúa como atrapador de radicales libres de O<sub>2</sub> en las membranas de las células, organelos, retículo endoplásmico por ser sitios de mayor concentración. Tambien poseen gran actividad antiaterogénesis. Tiene una acción sinérgica con vitamina C la cuál reacciona con vitamina E para generar vitamina E. Dosis 400u/día. Beta caroteno: Pigmento encontrado en las plantas, no es una vitamina, es precursor de vitamina A. Liposoluble, requiere de quilimicrones para su absorción.

Su conversión de beta caroteno a retinol requiere de vitamina E. Importante antioxidante y el más eficiente represor del oxígeno singlet. Bloquea la reacción en cadena de peroxidación lipídica. Se encuentra en las membranas celulares, en unión con vitamina E mejora la inmunidad mediada por células. Dosis 50 mg/día. Vitamina C: Es transportado en el plasma como ion libre, soluble al agua. Potente donador de electrones, es requerido para cicatrización de heridas mediante hidroxilación de prolina y lisina en filamentos de colágena en unión al hierro, es requerido para la síntesis de carnitina, un compuesto útil en el metabolismo. Util como sistema transportador de electrones solubles al agua en el citosol y en la membrana celular. Vitamina hidrofílica con propiedades antioxidantes y prooxidantes . Bajas concentraciones de vitamina C incrementa la peroxidación lipídica. Cobre: Amplia distribución en todos los tejidos, más del 90% del cobre plasmático está incorporado en la ceruloplasmina, aunque la fracción restante, unida con menos firmeza a albúmina y aminoácidos, cofactor enzimático, fuente de energía por la citocromo oxidasa. Contiene una enzima que es la superóxido dismutasa en el citosol de la membrana celular con actividad antioxidante. Favorece la conversión de hierro ferroso a férrico, su deficiencia impide transportar hierro desde la mucosa del intestino a otros sitios de depósito. Predispone a niveles de hierro sérico bajos. La ceruloplasmina, una alfa dos globulina formada en el hígado, se une al cobre y se cree que cataliza la oxidación del hierro a la forma férrica esencial para la unión del hierro a la transferrina. Una deficiencia de cobre condiciona disminución de la actividad selenioglutation peroxidasa secundaria a alteraciones en la síntesis de defensa antioxidante, aporte 1.5 a 3 mg/día.

Zinc: Cofactor con más 120 enzimas, importante en el metabolismo de los ácidos nucleicos, componente de numerosas metaloenzimas, es una parte integral de DNA y RNA polímeros, tiene participación celular en la replicación, transcripción, requerido en los procesos de cicatrización de heridas y defensas antioxidantes. Se une a la albúmina en la circulación, forma complejos con los aminoácidos especialmente con histidina y cisteína y tales complejos de zinc-aminoácidos puede desempeñar un papel significativo en el transporte biológico. Se une también a la alfa dos macroglobulina en concentración de 150-180 microgramos/g, aunque parece tener un papel biológico menos importante. En el paciente catabólico el aumento de la excreción urinaria de zinc se asocia con un aumento paralelo de potasio y creatinina urinarias, indica la importancia del músculo en la respuesta metabólica proteica frente al traumatismo, los estudios isotópicos con zinc confirman que el músculo es la fuente principal de zinc urinario y puede ser considerado como un índice útil del estado metabólico. Se ha demostrado que la excreción urinaria de zinc es pequeña, con estudios isotópicos demuestran que el 2-8% del zinc sérico es ultrafiltrable en gran parte unido a aminoácidos. El déficit de zinc se hace evidente por las lesiones dérmicas cuando los niveles séricos de zinc están por debajo de 3umol/l, los cambios inflamatorios inician en la mucosa oral y pueden asociarse con edema y festoneado dental de la lengua, progresa hasta desarrollar dermatitis eczematóidea húmeda en los pliegues nasolabiales generalizada especialmente en áreas periorificiales y en extremidades. Los hallazgos tardíos son zonas eritematosas color rojo marrón sobre pliegues interdigitales, los ortejos y alrededor de las uñas. Requerimientos diarios 25gr/día. Figura 10 (115)

**Figura 10 MICRONUTRIENTES Y FUNCION CELULAR**



**Suplementación de nutrientes: Enfermo no complicado:**

VITAMINA COMPLICADO	RDA	RECOMENDACION AL NO
Vitamina A	100 RE/día (dónde 1 RE=1 g retinol ó B caroteno= 3.33 IU)	10.000 UI/día
Vitamina D	400 UI/día(10 g colecalciferol/día	400UI/día (10ug Colecalciferol)
Vitamina E	Hombres:10 alfa -Tocoferol equivalente (15UI) Mujer: 8alfa-Tocoferol equivalente (6 12UI)	400 UI/día
Vitamina K	1 g/kg./día	1 mg/día
Vitamina B1	0.5 mg/100 Kcal consumidas: menor de 1mg/día	10 mg/día
Vitamina B2	1.2 mg/día	10 mg/día
Niacina	Hombres: 18 mg/día, mujeres 14 mg/día	200 mg/día
Vitamina B6	Hombres 2 mg/día, mujeres 1.6 mg/día	20 mg/día
Acido pantotenico	"seguro y adecuado" entre 4 y 7 mg/día	100 mg/día
Vitamina B 12	2 Ug / día	20 Ug/día
Biotina	" seguro y adecuado" entre 30 y 100 Ug/día	5 mg/día

Tabla 2

RE =equivalentes retinol. RAD permiso recomendaciones dietéticas.  
New Horizons 1994:2(2) 122 a 229

**VITAMINAS LIPOSOLUBLES:**

**DOSIS DIARIA EN EL PACIENTE CON SINDROME DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE**

VITAMINA	FUNCION METABOLICA	ESTIMACION	ENTERAL	PARENTERAL
Vitamina A	Síntesis de rodopsina, crecimiento células epiteliales y hueso, cicatrización heridas	Suero retinol	25,000	10,000 U
Beta Caroteno*	Pro- Vitamina A Potente antioxidante	Niveles plasmáticos	50 mg	no disponible
Vitamina E	Antioxidante de membranas	Tejido adiposo	400-1000 mg	no disponible
Vitamina D	Regulación del metabolismo del calcio	Ningún método	400 U	200 U
Vitamina K	activador de los factores sanguíneos de la coagulación II, VII, IX, X.	Niveles protrombina	1.5 ug/kg/día	5 mg

Tabla 3 CCC:1995JUL:11(3)651 a 673

## VITAMINAS HIDROSOLUBLES

DOSIS EN PACIENTES GRAVES			
VITAMINAS	FUNCION METABOLICA	ENTERAL (mg)	PARENTERAL (mg)
Tiamina (vitamina B1)	Decarboxilación oxidativa	10	10
Riboflavina (Vitamina B2)	Transportador de electrones durante fosforilación oxidativa	10	10
Niacina Vitamina B3)	Nicotinamina-adenina dinucleo tido. Reacción de transferencia de electrones.	200	200
Acido pantoténico	Parte de coenzyma A	100	100
Biotina	Reacciones de transferencia de dióxido de carbono	5	5
Piridoxina (vitB6)	Transaminación y reacciones de decarboxilación	20	20
Acido folico	Reacciones de transferencia de 1 carbón.	2	2
Vitamina B12 (cobalamina)	Producción de metionina y reacciones Coenzyma A	20(mcg)	20(mcg)
Acido ascórbico (vit C)	Antioxidante en citosol Síntesis de colágena Producción carnitina	2000	2000

Tabla 4 Critical care Clinics 1995:jul 11(3) 651-673

## **RESUMEN :**

Los enfermos con sepsis de cualquier origen que desarrollan Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple, tienen cambios organo-sistémicos que varían entre 14 y 21 días y están directamente relacionados con la magnitud de la lesión, tiempo de inicio, tipo de tratamiento inicial sea ó no quirúrgico y principalmente del grado de perfusión tisular. Estas consideraciones son prioritarias, el gasto biológico es alto y el costo orgánico también, la pérdida de reservas endógenas son depletadas con facilidad, la respuesta inflamatoria es variable, y el metabolismo oxidativo es dependiente de la liberación y extracción tisular de O<sub>2</sub>, si incrementa el consumo de oxígeno celular, la extracción tisular local también, la actividad de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios intentan inicialmente un equilibrio para evitar mayor depresión orgánica no siendo esto posible por persistencia de factores externos que perpetúen la lesión orgánica.

Las consecuencias metabólicas de la lesión orgánica incluyen aumento de la gluconeogénesis, pérdida de proteínas musculares, de las reservas de glutatión y otros antioxidantes endógenos, pérdida de sitios activos y mayor depresión de micro y macronutrientes. El predominio de mediadores inflamatorios es significativo, condiciona mayor hipermetabolismo, anorexia, pérdida de peso, catabolismo de las grasas, catabolismo de las proteínas. De tal manera que es prioritario mantener niveles adecuados de VO<sub>2</sub>-DO<sub>2</sub>, y evitar los estados de hipoperfusión sostenida limitando de ésta manera la progresión sistémica

La estimación de los requerimientos calórico-protéicos son variables, es necesario clasificar las reservas orgánicas y determinar el aporte mediante un estudio racional de todas las variables de laboratorio y de la clínica obtenidas, cada entidad es diferente, esto indica que habrá que apoyar a órganos y sistemas, de acuerdo al grado de lesión que se determine esta valoración. Usar tempranamente los sustratos enterales y ó parenterales antes de que el motor de la disfunción orgánica inicie es fundamental para el manejo de estos pacientes.

La justificación de emplear sustratos específicos inmunomodulares de la respuesta inflamatoria para revertir ó bloquear los efectos de los mediadores de la inflamación favorece la modulación de la respuesta metabólica con sustratos específicos, repletar los sitios activos, un ejemplo básico ya demostrado es la utilidad de la taurina, ésta disminuye<sup>1</sup> los procesos de muerte celular (necrosis-apoptosis), por inhibir la síntesis de óxido nítrico lo que favorece la formación de peroxinitros. Los sustratos inmunomoduladores apoyan a los mecanismos de defensa intracelulares para frenar el daño a la economía favoreciendo prostaglandinas vasodilatadoras, endotelinas, y otros que frenan el daño en las primeras etapas.

El enfoque de este trabajo es resaltar el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos, y definir que realmente existe modulación de la respuesta con este tipo de sustratos lo que se demuestra con la disminución de la morbimortalidad y mayor resistencia del huésped a las infecciones, aporte de sustratos específicos en entidades fisiopatológicas específicas.

## **CONCLUSIONES:**

- 1.- El conocimiento de los diferentes mecanismos fisiopatológicos y los recientes avances en la biología molecular son la piedra angular de la Nutrición en el paciente grave y en el no grave, permite modular la respuesta inflamatoria con sustratos enterales y parenterales específicos.
- 2.- Los mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios tienen una actividad máxima, dependiente del grado de lesión y de la respuesta del huésped a la lesión, los mecanismos de desgaste metabólico son variados y el grado de respuesta hipermetabólica determina el grado de compromiso organo-sistémico.
- 3.- Los mediadores inflamatorios producen depleción de sitios activos intracelulares y sustancias antioxidantes endógenas, hasta un bloqueo enzimático total.
- 4.- Se debe plantear desde las etapas tempranas de la enfermedad el aporte de macro y micronutrientes, antioxidantes y oligoelementos con el fin de evitar depleción de sitios activos intracelulares, activar los mecanismos antioxidantes endógenos, limitar el daño a la membrana celular y evitar la desnutrición celular además de modular la función inmunológica.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Suchner U, Roth Kopf M. Metabolic Effects of the Neuroendocrine stress Response Anesthesiology Clinics of North America. Marzo;1988;6(1):1-8
- 2.- John Marshall MD. Both the disposition and the means of cure: "Severe SIRS" Sterile shock".and the ongoing challenge of description. Critical Care Medicine. 1997;25(11):1775-1776
- 3.- Roger C. Bone MD; Immunologic Dissonance: A Continuing Evolution in Our Organ Syndrome (MODS). Ann of Int Med. Octubre 1996;125(8):680-687.
- 4.- Sepsis / Septic Shock: Participation of The Microcirculation: An Abbreviated Review. Lerner B. Critical Care Medicine 1996;24(6):1144-1148
- 5.- MC. Clave A. Snide H Understanding The Metabolic Responde To Critical Illnes: Factors That Cause Patiens To From The Expected Pattern of Hypermetabolism. New Horizons. 1994: 2(2):139-145.
- 6.-Pizaña DA. Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple. En Robles GJ.Nutrición en el paciente críticamente enfermo.1996;28: 375-389.
- 7.- Klein S, Miles J. Sustrate Metabolism in Humans:1995 A.S.P.N. Research Worksdhop. Journal Parenteral and Enteral Nutrition: 1996;20(1):13-19.
- 8.- Chio MR. Hidratos de carbono y respuesta metabólica al estrés. En Robles GJ Nutrición en el paciente críticamente enfermo.1996;4:38-56.
- 9.- Luo J, Cotgreave A, Andersson K, Wernerman Skeletal Muscle Glutathiones is Depleted in Critically Ill Patients. Critical Care Medicine. 1997;25(1):78-83
- 10.-Hill A, Plank D, Finn J. et al Massive Nitrogen Loss in Critical Surgical Illnes. Annals of Surgery. 1997;226(2):191-197.
- 11.-Elliott D, Crouse D. Gastrointetinal Tract Dysfunction in Critical Illnes:Patogenesis And Interaccion With Acute Lung Injury In Adult Respiratory Distress Syndrome / Multiple Organ Dysfunction Syndrome. New Horizons. 1994;2(4)
- 12.-Romero J, Fuentes T. Citoquinas. Metab y Nutr Artif. 1994;3(1):6-10
- 13.-Sorkine S, setton A, Miller A. et al Soluble Tumor Necrosis Factor Receptors Reduce Bowel Ischemia-Induced Lung Permeability And Neutrophil Sequestration. Critical Care Medicine. 1995;23(8):1377-1389.
- 14.-Ertel W, Morrison H , Wnag P, The complex pattern of cytokines in sepsis. Ann Surg 1990;34;2: 141-147
- 15.-Schoranrh J, Downing C, Piripstsi A. Gallivan L, Total Vitamin C, Ascorbia Acid, and Dehidro-ascorbic Acid Concentrations in plasma of Critically Ill Patients. Am J Clin Nut 1996;63:760-765
- 16.-Mc Cord. Oxigen-derived Free Radicals In Postischemic tissue Injury. N Engl J. Med. 1986;312(3):159-63
- 17.-Galley F, Davies J, Webster R.Xantine Oxidasa Activity and Free Radical Generation In patients with Syndrome. Critical Care Medicine. 1996;24(10):1649-1653
- 18.-Cochrane G, Cellular Injury by Oxidant:The American Journal of Medicine.1991;91(Suppl 3c-23s-3c-29s.
- 19.-Toborek M, Hennig B. Fatty Acid-Mediated effects on the gluthione redox cycle in cultured endotelial cells. Am J Clin Nutr. 1994;59:60-5
- 20.-Ward A. Mechanism of Endothelial Cell Killing by H2O2 Or product of Activated Neurohils: The American Journal of Medicine. 1991;91(Suppl 3c):3c-89s-3c-94s.
- 21.-Jepsen S, Hertevsen P Knudsen P, Antioxidant Treatment With N-Acetylcysteine During Adult Respiratory Distress Syndrome. A Prospective Randomized, Placebo-Controlled Study. Critical Care Medicine. 1992;20(7):918-923.
- 22.-Sies H. Oxidative Stress:From Basic Research To Clinical Application.The American Journal of Medicine:1991;91(Suppl 3c) 3c-31s-3c-38s.
- 23.-Meydani N, dayong W, Santos S, Hayek G: Antioxidant and Inmune Response in Aged Persons: Overview of Present Evidence. Am Journal Clin. Nutr 1995;62(Suppl):1462s-76s.
- 24.-Cowley C, Bacon J, Goode F, Webster R, Plasma Antioxidant Potential in Severe Sepsis: A Comparision of Survivors and Nonsurvivors. Critical Care Medicine.

- 1996;24(7):1179-1183.
- 25.-Kelly E, Morris M, Billiar R. Nitric Oxide, Sepsis, and Arginine Metabolism. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1995;19(3):234-237.
  - 26.-Grimble F. Nutritional Antioxidants And The Modulation of Inflammation: Theory and Practice. *New Horizons* 1994;2(2):175-185
  - 27.-Doughthy A, Kaplans S, Carcillo A. Inflammatory Cytokine and Nitric Oxide Responses in Pediatric Sepsis And Organ Failure. *Crit Care Med*. 1996;24(7):1137-1143
  - 28.-Palmer J.M The Discovery of Nitric Oxide In The Vessel Wall  
*Arch Surg*.1993.128: 396-401
  - 29.-Zimmerman JL, Hanania NA. Vasodilators in mechanical Ventilation. *En Critical Care Clinics* 1988;14 N(5) 611-625 October Saunders compaÑy.
  - 30.-Reilly M, Bulkley B.Vasoactive. Mediators And Splanchnic Perfusion. *Critical Medicine Medicine*. 1993;21(2):s55-s67.
  - 31.-Jhonston D, Havey J, Menzies S. Gastrointestinal Permeability And Absorptive Capacity in sepsis. *Crit Care Med*. 1996;24(7):1144-1148.
  - 32.-Larsesn M, Brown R,Wojtusiak L.Comparicion of Tolerance and Nutritional Outcome Between A, Peptide And A. Standard Enteral Formula In Critically Ill. Hipoalbuminemic Patients.*JPEN* 1992;15(1):20-23
  - 33.-Brinson R, Garld R, Kolk B. Diarrea And Hipoalbuminemia In A Medical Intensive Care Unit: *Gastroenterology*. 1985;88:1336-1985.
  - 34.-Heyland D, Bradley CH.Effects of acidified enteral feeding ongastric colonization in the critically ill patients. *Critical Care Medicine*. 1992;20(10):1388-1342.
  - 35.-Mainous R, Block J, Dietch A.Nutritional Support of the Gut: How And Why.  
*New Horizons May* 1994;2(2):193-201.
  - 36.-Hebert D, Duinslaeger I, Gillet R. Gastric Emptyng In Critically Ill Patients Is Accelerated Randomized, Controlled Trial. *Critical Care Medicine*. 1995;23(3):481-485.
  - 37.-Doi F.Potential Role of Hepatic Macrophages In neutrophil-Mediated Liver Injury In Rats With Sepsis . *Hepatology*. 1993;17:1086 a1094.
  - 38.- Gardiner K, Barbul A. Intestinal Aminoacid Absorption During Sepsis.  
*Journal Parenteral And Enteral Nutrition*. 1993;17(3):227-282.
  - 39.- Wilmore D, Smith J, O Dwyer T, Jacobs O, Ziegler R, Wnag D.The gut: A central organ after surgical stress. *Surgery*. 1988;104(5)917-923.
  - 40.-Gutierrez G, Bsimar H, Dantzker R. Comparicion of Gastric Intramucosal PH With Measures of Oxigen Transport And Consumtion In Critically Ill PATients.*Critical Care Medicine* 1992;20(4):451-457.
  - 41.-Haglund U. Sistemic Mediators Released From The Gut in Critical Ill. *Critical Care*
  - 42.-Huglund UTherapeutic Potential of Inflaluminal Oxygenation . *Critical Care Medicine*. 1993; 21(2):s69-s76.
  - 43.-Christopher P.Dahn S. Oxigen Transport-Dependient Splanchnic Metabolism In The Sepsis Syndrom . *Arch Surg*. Jan 1994;129:46-52.
  - 44.- Manning C, Shenkin A. Nutritional assesment in the critically ill. In *critical care Clinics* 1995;11(3) July 603-633. W.B. Saunders compaÑy
  - 45.-F molina. Nutritional support in the patient with renal failure. *En Charles H Lang Nutrition en the critically ill patient*. *Critical care Clinics* 11(3), July 1995 685-701. WB Saunders compaÑy.
  - 46.-Beengmark S, Jeppson B. Gastrointestinal surface protection and mucosa reconditioning *Journal Parenteral And Enteral Nutrition*. 1995;19(5):410-415.
  - 47.-Zaloga P.Blackw. Prielipp R.Effects of Enteral Supply on Gut Mass. *Journal Parenteral End Enteral Nutrition*. 1992;16(1):39-41
  - 48.-Dojnar M, Hawkins G, Lang H.Nutritional Support of The Septic Patient. *Critical Care Clinics*. Julio 1995;11(3):717-730.
  - 49.-Mainous R, Block J, Dertech A. Nutritional Support of The Gut: How And Why. *New Horizons*.1994;2:193-201.
  - 50.- Maddaus A, Wells L, Platt L, Et Al.Effects of T Cell Modulation On The Translocation of Bacteria From The Gut And Mesenteric Lymph Node. *Ann Surg*. Abril 1988;207(4):387-397.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

- 51.- Mac,Calve A,Lowen C,Comparicion of Tolerance and Hyperalimentation Ill Patients Digestive Deseases And Sciences. (August) 1992:37(8):1153-1161.
- 52.- MC Millen A, Reese M, Letters To The Editor: Critical Care Medicine. 1996:24(1).
- 53.- Santos A, Rodrick L, Jacobs O. Does The Route of Feeding Modify the Inflammatory Response?. *Annals of Surgery*. 1994:220(2):155-163.
- 54.- Kaminsky M, Terri j,Blumeyer P. Metabolic and nutritional support of the intensive care patient .*Circulatory Shock, Critical Care Clinics*. Abril 1993:9(2) 363-376
- 55.- Lipman O MD.Bacterial Translocation And Enteral Nutrition in Humans An Outsider Looks in *Journal Parenteral and Enteral Nutrition* 1995:19(2):156-164.
- 56.-Heyland D, Cook J,Winder Enteral Nutrition In The Critically Ill Patient:A. Prospective Survey B. *Critical Care Medicine*. 23(6):1055-1060.
- 57.-CHu U, Evers B.Role of Bombesin On The Mucosal Growth. *Annals of Surgery* 1995:222(1): 94-100.
- 58.-Mukau L, Talamine A, Sitz Mann V. Elemental diets may accelerate recovery from total parenteral nutrition-induced gut atrophy. *Journal Parenteral And Enteral Nutrition*. 1994:18(1):75 78.
- 59.-.Haskel Y, Xud, Deitch A.The Modulatory Role of Gut Hormones In Elemental Diet And Intravenous Total Parenteral Nutrition-Induced Bacterial Translocation In Rats. *Journal ParenteralAnd Enteral Nutrition*. 1994:18(2).
- 60.-Zaloga P,Paniela R, Dietary Bioactive Peptides New Horizons.1994:2:237-243.
- 61.- Kleins, Miles J.Sustrate metaboism in Humans: 1995. A.S.P.E.N.*Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1996:20(1):13-119
- 62.-Ziegler TR, Benfell K, Young L, Brown E, et alSafety And Metabolic Effects of L- Glutamine Administration In Humans *JPEN*. 1990:14(Suppl 4): 137s-146s
- 63.-Klimberg S. Glutamine: A Key Factor in Establishin And Maintaining Intestinal Health Nutricional Support Strategies For The Catabolissc Patients. Symposium Heald At The 1990 American dietetic Association Meeting. Reimpreso Oct. 1990:16-18
- 64.-Long I, Borghesi L, et al Impact of Enteral Feeding of Glutamine-Supplemented Formula on The Hipoaminoacidemic Response in Trauma Patientes.The *Journal of trauma and Critical Care*: 1996:40(1):97-101.
- 65.-Sauba W Citokine Control of Nutrition And Metabolismo In Critical Illnes. *Current Problems In Surgery*. Jul. 1994:XXXI(7):583-638.
- 66.-Edwards P, Topping D, Kontanridis I, Moldwer L, Copeland M. Arginne-Enhaced Enteral Nutrition Augmths The Growth of A Nitric Oxide-Producing Tumor. *Journal Parenteral And Enteral Nutrition*. 1977:21:215-219.
- 67.- Palmer M. The Discovery of Nitric Oxide In The Vessel Wall.*Arch Surg*. Abril 1993:128:396-401.
- 68.-Healding. Albina E. Nutrition And Wound. *Journal of Parenteral And Enteral Nutrition*. 1994:18(4):367-375.
- 69.-Redmond P, Wang H, Hayes B. Taurine Attenuates Nitric-Oxide-And Reactive Oxygen Intermediate-Dependent Hepatocyte . *Injury.Arch Surg*. Dec 1996:131:1280-1288.
- 70.-Watters JM. Nutrition.Chest Surgery Clinics of North America 1991:1:2: nov
- 71.-Montecarlo A, Kathleen A, Harrison W, Farber W.Nutricional Out Come And Pneumonia In Critical Care Patients Randomized To Gastric Versus Jejunal Tube Feeding. *Critical Care Medicine*. 1992:20(10):1377-1387
- 72.-Planas M. Artificial nutrition support in intensive care units in Spain. 995: *Intensive care Medicine*: 21: 842-846.
- 73.-Long H, Mou C, CHen F.The importance of a Source of sufficient protein in postoperative hipocaloric partial parenteral nutrition support. *Journal Parenteral And Enteral Nutrition* 1993:17(3):254-256.
- 74.-Skeie B, Kvetan V, Gil M, Rothkopf M. Branch-chain amino-acid: Their matabolism and Clinical Utility. *Critical Care Medicine*. 18(5):549-571.
- 75.- Murray R:K Metabolismo intermedio. En: Murray KR, Mayes AP, Granner KD, Rodwell WV, ed. *Bioquimica de Harper*. 12a ed. México: El Manual Moderno, 1992:145.
- 76.- Wolfe RR. Carbohydrate metabolism and requirements. En: Rombeau JL, Caldwell MD.*Clinical nutrition parenteral nutrition*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993:113.

- 77.- Schlichtig R, Ayres MS. Nutritional support of the critically ill. New York: Year Book Medical Publishers, 1988:49.
- 78.- Askanazi J, Carpentier YA, Elwyn DH et al. Influence of total parenteral nutrition on fuel utilization in injury and sepsis. *Ann Surg* 1980; 191:40.
- 79.-Nordenstrom J, Carpentier YA, Askanazi J et al. Free fatty acid mobilization and oxidation during total parenteral nutrition in trauma and infection. *Ann Surg* 1983;198:725.
- 80.- Askanazi J, Carpentier YA, Jeevanadam J et al. Energy expenditure, nitrogen balance, and norepinephrine excretion after injury 1981;89:478.
- 81.- Schlichting R, Sargent SC. Nutritional support of the mechanically ventilated patient. *Crit Care Clin* 1990;6:767.
- 82.- Jeevanadam M, Youg DH. Influence of parenteral nutrition on rates on net substrate oxidation in trauma patients. *Crit Care Med* 1990;18:467.
- 83.- Benotti PN, Bistrian B. Metabolic and nutritional aspects of weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1989;17:181.
- 84.-Weisman C. Ventilatory and metabolic effects glucose infusions. *Chest* 1985;88:512.
- 85.-Ardawi MS. Effects of xilitol and/or glutaminesupplemented parenteral nutrition on septic rats. *Clin Sci* 1991;82:419.
- 86.-Palacios-Rubio V, Sanz-Gonzalo T, Monton-Dito JM et al. Caloric supply in Parenteral nutrition in the stress phase. *Infusionsther Klin Ernahr* 1987;14:186.
- 87.-Baue AE. Nutrición y metabolismo en septicemia y en insuficiencia múltiple de órganos. *Clin Quir Norteamérica* 1991;3:567.
- 88.-Chiarelli A, Enzi G, Casadei A et al. Very early nutrition supplementation in burned patients. *Am J Clin Nutr* 1990;5:1035.
- 89.-Beal AE, Cerra FB. Sistemic inflammatory and organ dysfunction. *JAMA* 1994;271:226.
- 90.-Alexander JW, Saïto H, Ogle CK et al. The importance of lipid type in the diet after burn injury *Ann Surg* 1988;204:1.
- 91.-Alexander JW, Gottschlich MM. Nutritional immunomodulation in burn patients. *Crit Care Med* 1990;18:S149.
- 92.-Daly JM, Liberman M, Goldfine J et al. Enteral Nutrition With supplemental arginine, RNA, and omega 3 fatty acids in patients after operating. *Immunologic, metabolic and clinical outcome. Surgery* 1992;112:52.
- 93.-Karlstad MD, DeMichele SJ. Effects of intravenous lipid emulsion enriched with-linoleic acid on plasma, and omega 6 fatty acids and prostaglandin biosynthesis after burn and endotoxin injury in rats. *Crit Care Med* 1993;21:1740.
- 94.-Bagley LG, Wan JM. Celular nutrition in support of early multiple organ failure. *Chest* 1991; 100:183S.
- 95.-Zamir O, Nussbaum MS, Ogle CK. Addition of glucagon to lipid-free total parenteral nutrition reduces production of prostaglandin E2 by estmulated splenic macrophages. *JPEN* 1993;17:226.
- 96.-Wesley A. Immunoenhancement via enteral nutrition. *Arch Surg* 1993;128:1242.
- 97.-Gollaher CJ, Frechner K. The effects of incresing levels of fish oil contaning estructure triglycerides on protein metabolic in parenterally fed rats stressed by burns plus endotoxin. *JPEN* 1993;17:247.
- 98.-Adams S, Yeh Yu-Yan. Changes in plasma erythrocyte fatty in patients fed enteral formulas contaning differents fats. *JPEN* 1993;117:30
- 100.-McClave SA, Lowen CC. Immunonutrition and enteral hyperalimntation of critically ill patients. *Digestive deseases and sciences* 1992;37:1153.
- 101.-Rombeau JL, Kripke SA. Metabolic and intestinal effects of short chain fatty acids. *JPEN* 1990; (Supl):181S.
- 102.-Johnson M, Cotter ED. Metabolic of medium-chain triglyceride lipid emulsion. *Nutr inter* 1986;2:150.
- 103.-Sailer D, Muller M. Medium chain triglyceride in parenteral nutrition. *JPEN* 1981;5:115.
- 104.-Zhang J. A comparison of medium chain and long chain triglycerides in surgical patients. *Ann Surg* 1993;217:175.
- 105.-Fan ST, Wong J. Metabolic clearance of a fat emulsion containing medium-chain triglycerides in cirrhotic patients. *JPEN* 1992;16:279.

- 106.-Achilles A. A comparison of Medium-chain and long chain triglycerides in surgical patients. *JPEN* 1993;17:1
- 107.-Ney DM, Yang H. Total parenteral nutrition containing medium vs long chain triglycerides emulsion elevated plasma cholesterol concentration in rats. *J Nut* 1993;123:883.
- 108.-Sandstrom R, Hyttander A. Structured triglycerides postoperative patients: a safety and tolerance estudy. *JPEN* 1993;17:153.
- 109.-Chair M. Liver function test in patients receiving parenteral nutrition: a safety and tolerance study. *JPEN* 1993;17:153.
- 110.-Boncompain GM, Claudel JP. Hepatic cytolitic and cholestatic changes related to a changes of lipid emulsions in four long-term parenteral nutrition patients with short bowel. *JPEN* 1992; 16:78.
- 111.-Altomare M, Seemearo PG. Reduction of the plasma levels of tissued plasminogen activador after infusion of lipid emulsion in humans. *JPEN* 1991;17:725.
- 112.-Phelps SJ, Brown RO. Toxicities of parenteral nutrition in the critically ill patients. *Crit Care Clin* 1991;7:725.
- 113.-Mancebo J, Artigas A. A clinical atudy of the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1987;15:243.
- 114.-Chwals J. Overfeeding the Critically Ill Child: Fact or Fantasy. *New Horizons*1994;2(2): 147-155.
- 115.-Demling H, DeBiase A. Micronutrients in Critically Illness:Critical care clinics:Saunders. 1995;11(3):651-673.
- 116.-Alexander W. Immunoenhancement Via Enteral Nutrition. *Arch Surg* 1993;128. Nov: 122-129
- 117.-DeBiase, Wilmore W. What is optimal nutritional support?. *New Horizons* 1994;2(2): 122-129.
- 118.-Block G, Sinha R, Gridley G. Collection of Dietary-Supplement Data and Implication for Analysis: *Am J Clin Nutr* 1994;59(suppl) 232s-239s.
- 119.-Hennekens H. Antioxidant Vitamins and Cancer. *The American Journal of Medicine:* 1994: 97(suppl 3a):3A-1s-3A-4s.
- 120.- Ferrari R, Cecconi C, Curello C, cagnoni A. Oxigen Free Radicals and miocardial damage Propective role of thiol-contain agents: *The American Journal of Medicine* 199:91 suppl 3c 3c-95s-104s
- 121.-Rey B, Guillaumont M, Frederich A, Aulagner G. Stability of Fat-Soluble Vitamins A (Retinol Palmitate),E (Tocopherol Acetate),and K1 (Phylloquinone) in Total Parenteral Nutrition at Home: *Journal of Parenteral And Enteral Nutriton:*1993;17(1):56-60.
- 122.-Dahl B, Svensson L, Kinnander G, Zander M, Bergstrom K: Stability of vitamins in soybean oil fat emulsion under conditions simulating intravenous feeding of neonates and children *American Journal Clinical Nutrition:*1994;18(3):234-239.
- 123.-Levy R, Herzeberg R, Andrews L, Sutradarh B, Friel K: Thiamine, Riboflavin, Folate, Enteral Nutrition: *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition:*1992;16(3):241-246.
- 124.-Brown M, Morrice C, Duthie G.Vitamin E Supplementation suppresses Indexes of Lipids peroxidation and Platelet Counts in Blood of Smokers and Nonsmokers but Plasma lipo-protein Concentrations remain Unchanged. *Am J Clin Nutr:* 1994;60: 383-387.
- 125.-Goode F, Webster R, Ffarcs D. Free Radicals and Antioxidants in sepsis: 1993: *Critical Care medicine:* 21(11): 1770-1775.
- 126.-Lemonnier C, Thibault M. Vitamin E Deficiency and Lipoperoxidation During Adult Respiratory Distress Syndrom: *Critical Care Medicine:*1990: 18: 4-9.
- 127.-Traber G, Schiano D, Steephen C, Kayden J. Efficacy of Water-Soluble Vitamin E in the Treatment of Vitamin E Malabsortion in Short-Bowel Syndrome:*Am J Clin Nutr* 1994: 59:1270-1274.
- 128.-Grimble F. Nutritional Antioxidants and The Modulation of Inflammation: Theory and Practice.*New Horizons* 1994;2(2):175-185.
- 129.-Bast A, Haenen M, Doelman A. Oxidants and Antioxidants: State of The Art: *The American Journal of Medicine:* 1991: 91(suppl 3c): 3c-1s-3c-13s.
- 130.-Cowley C, Bacon J, Goode F, Webster R. Plasma Antioxidant potential in Severe

- Sepsis: A comparison of Survivors and Nonsurvivors. *Critical Care medicine*:1996. 24(7):1179-1183.
- 131.-Halfrisch J, Singh N, Baldwin H, Bannon E. High Plasma Vitamin C Associated with high Plasma HDL- and HDL2 Cholesterol. *Am Journal Clin Nutr*:1994;60: 100-5
  - 132.-Fuschs G, Ausayakhun S, Ruckphaopunt S. Relationship Between Vitamin A Deficiency, Malnutrition, and Conjunctival Impression Cytology: *Am J Clin Nutr* 1994;60: 293-8.
  - 134.-Filteau M, Raynes G, Ross A. Vitamin A supplementation, morbidity, and Serum Acute-Phase Proteins in Young Ghanaian Children. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 434-8.
  - 133.-Schoranh J, Downing C, Piripsts A, Gallivan L, Total vitamin C ascorbic acid and dehidro acid ascorbic concentrations in plasma of critically ill patients. *AM J clin Nut* 1996 63;760-765
  - 134.- Filteau M, Raynes G, Ross A. Vitamin A supplementation, morbidity, and serum acute phase proteins in young Ghanaian children, *AM J Clin Nutr* 1995;62;434-8
  - 135.-Rosales J, Kjolhede C, Goodman S: Efficacy of Single Oral Dose of 200,000IU of Oil-soluble Vitamin S in associated Morbidity:1996: *American Journal of Epidemiology*. 143(5) 413-422.
  - 136.-David J Baylink. Osteomalacia: Hazzard. *Principles Of Geriatric Medicine and Gerontology Mac-Graw Hill*:1994:911-922.
  - 137.-Demetriou A, Jones K. *Vitamins*. Rombeau. Saunders compafy. 2 edition. 1993:184-199.
  - 138.-Narahara H, Miyakawa I, Johnston. The Inhibitory Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on The Secretion of Platelet-Activating factor Acetylhydrolasa by Human Decidual macrophages.*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995;80(11): 3121-3126.
  - 139.-Knapen J, Hamulyak K: The effect of Vitamin K supplementation on Circulating Osteocalcin (bone Gla Protein) and Urinary calcium Excretion.*JPEN* 1989: 111: 1001-1005.
  - 140.-Fawzi W, Herrera G, Willent C. Dietary Vitamin A Intake and The Risk of Mortality Among Children. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 401-408-