

106
2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

“ CONCENTRACIONES SERICAS DE FACTOR DE
NECROSIS TUMORAL (FNT - a) EN PACIENTES CON
SEPSIS. EFECTO SOBRE EL CATABOLISMO
PROTEICO Y EL GASTO ENERGETICO ”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

B I O L O G O

P R E S E N T A I

RICARDO MARQUEZ VELASCO

DIRECTOR: DR. ALBERTO PASQUETTI CECCATELLI



MEXICO, D. F.

1964

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN





Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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
AVENIDA DE
MEXICO

M. EN C. VIRGINIA ABRIN BATULE

Jefe de la División de Estudios Profesionales

Facultad de Ciencias

Presente

Los abajo firmantes, comunicamos a Usted, que habiendo revisado el trabajo de Tesis que realiz(ó)ron el pasante(s) Ricardo Márquez Velasco

con número de cuenta 8525327-6 con el Título: "CONCENTRACIONES SERICAS DE FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (FNT-a) EN PACIENTES CON SEPSIS: EFECTO SOBRE EL CATABOLISMO PROTEICO Y EL GASTO ENERGETICO".

Otorgamos nuestro **Voto Aprobatorio** y consideramos que a la brevedad deberá presentar su Examen Profesional para obtener el título de BIOLOGO

GRADO	NOMBRE(S)	APELLIDOS COMPLETOS	FIRMA
DR.	ALBERTO	PASQUETTI CECCATELLI	<i>Alberto Pasquetti Ceccatelli</i>
Director de Tesis Q.F.B.	FERNANDO	RAMOS REYES	<i>Fernando Ramos Reyes</i>

M. en C.	MARIA CRISTINA VELASQUILLO MARTINEZ		<i>Maria Cristina Velasquillo Martinez</i>
DR.	RENE DE JESUS CARDENAS VAZQUEZ		<i>Rene de Jesus Cardenas Vazquez</i>

Suplente DRA.	ALEJANDRA MAINERO DEL PASO		<i>Alejandra Mainero</i>
Suplente			

AGRADECIMIENTOS

A mis **padres** con todo mi cariño ..., por haberme permitido tener otra perspectiva del mundo en el que estamos. Gracias por apoyarme en cada decisión que tomé y aún más, por ser partícipes de esas locuras que cometí, de ser testigos de los fracasos que me han hecho caer y gracias a los cuales me he aprendido a levantar... Abuelo espero continuar dando satisfacciones. Tía Alicia por esas navidades. Lucy y Mireya con mucho cariño.

A mis **hermanos** Armando, Alba y Miguel con quienes comparto muchas de mis emociones y quienes han creído en mí... a Seimy, Buck y Bebe quienes han soportado mis corajes, y a la pulga última integrante de la familia y las más peque...

A mi **degeneración** con quienes compartí tantas experiencias y quienes ahora pasan por momentos similares. Rostros y rostras hechenle ganas. A los "Amantes de Concha" con quienes sufrí ese segundo lugar... Carlínfla gracias amigo; a Isabel quien ha soportado mis distracciones en Cardiología. Julian, Armando, Yolanda, Adriana, maestra Paty, Gran Davis y demás laboratorio de Genética de la Facultad de Ciencias en quienes encontré amistad y apoyo incondicional.

Fausto, Mario, Juan y Hugo por la amistad sincera que nos tenemos.

Al departamento de Nutriología Clínica y en especial al Doctor Pasquetti por la confianza que depositó en mí para realizar un trabajo muy distinto a los que se realizan en el departamento, Maruca todo el cariño del mundo para tí, Dr. Zúñiga, Rosy, Licha, Andoney Teres, Enfermería y demás equipo -ya vieron que si-.

A el grupo de enfermería de la UTI de Nutrición especialmente mis amigas Cecilia, Estela, Rosy y Gaby en quienes encontré algo mas que apoyo durante y después del estudio. A los médicos de esta unidad por su cooperación especialmente el doctor Rivero, González y Lugo.

A los muchachos de la división de nutrición Norma, Gladys, Lulú, Tere, Ariadna, Fernando y Victor, por su apoyo y por soportar mi Neuras...

A los integrantes de Voice Tempore con quienes tuve una inolvidable experiencia y que dejé para finalizar este trabajo.

Al Lic. Luis de Garay por el apoyo que me dio sin tener obligación alguna, Señora Conchita mi admiración y respeto. A toda la familia Garay por el amor brindado a mi madre.

Rafael Bojalil por por tus enseñanzas y amistad.

Lupita Guerrero te amo, gracias por soportar todos mis cambios emocionales por quererme como lo haz hecho hasta hoy, además de ser una razón muy grande para seguir superándome y deseo compartir esto y lo que venga junto a tí por siempre. Irma gracias por escucharme.

A Cardiología y en especial al laboratorio de Inmunología que espero sea mi siguiente lugar de trabajo. Y a toda esa gente que en estos momentos no recuerdo pero que no deja de ser importante en mi desarrollo personal y académico. A mis sinodales por las observaciones hechas sobre este trabajo y por el tiempo que me brindaron. A las personas que en diferentes momentos bloquearon mi trabajo pero que me han enseñado el significado de "profesional".

Y al todo poderoso en el que creo, por permitirme estar aquí y haber tenido una niñez y vida feliz hasta el momento.

FE DE ERRATAS

Página 2 renglón 10 dice: "Diabetes mielitus."
Debe decir: "Diabetes mellitus."

Página 5 renglón 5 dice: "...la especialidad de la especialidad del hospital."
Debe decir: "...la especialidad del hospital."

Página 7 renglón 23 dice: "hipotensión que puede producir la muerte; y otro lado a partir de la insuficiencia..."
Debe decir: "hipotensión que puede producir la muerte; y por otro lado a partir de la insuficiencia..."

Página 16 renglón 11 dice: "El efecto sobre el hepatocito induce la utilización de glucogenólisis, además el..."
Debe decir: "El efecto sobre el hepatocito induce la utilización de glucógeno, además el..."

Página 23 renglón 11 dice: "...aumento del muscular y adiposo como consecuencia induce anemia en el huésped."
Debe decir: "... aumento del catabolismo muscular y adiposo que como consecuencia induce anemia en el huésped."

Página 24 renglón 10 dice: "...Aplicando anticuerpos monoclonales anti-FNT- α con anticuerpos monoclonales en..."
Debe decir: "Aplicando anticuerpos monoclonales anti-FNT- α en..."

Página 39 renglón 12 dice: "Por otro se encontró que el aporte energético fue mayor en el grupo control..."
Debe decir: "Por otro lado se encontró que el aporte energético fue mayor en el grupo control..."

Página 51 renglón 28 dice: "...enfermo del enfermo."
Debe decir: "...del enfermo."

Página 53 último renglón dice: "...sustratos energéticos durante las diferentes etapas de La sepsis."
Debe decir: "...sustratos energéticos durante las diferentes etapas de la sepsis."

ABREVIATURAS

AA: Aminoácido

ATP: Adenosin trifosfato

B_{N2}t: Balance de nitrógeno.

CHPN: Cirrosis hepática postnecrótica

cm: Centímetros.

CO₂: Bióxido de carbono.

CR n/p: Coeficiente respiratorio no proteico.

dl: decilitros.

DM: Diabetes mielitus

FNT- α : Factor de necrosis tumoral- α .

g: gramos.

GC: Gasto cardiaco

genet: Gasto energético teórico.

HCO oxid: Oxidación de hidratos de carbono.

IL: Interleucina

In. adec: Índice de adecuación.

INNSZ: Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán".

kg: Kilogramo.

Lip oxid: Oxidación de lípidos.

LPL: Lipoproteína lipasa.

LPS: Lipopolisacárido

mg: Miligramos.

min: minuto.

mm³: milímetros cúbicos.

mRNA: Acido ribonucléico mensajero.

No: Número.

n₂t: Nitrógeno total.

O₂: Oxígeno pg: Picogramos.

Prot oxid: Oxidación de proteíñas.

SIRPA: Insuficiencia respiratoria progresiva en el adulto.

UTIs: Unidades de terapia intensiva.

VO₂: Volumen inspirado de oxígeno.

INDICE	Pag
I RESUMEN	4
II PROLOGO.	5
III INTRODUCCION	6
• EPIDEMIOLOGIA DE LA SEPSIS.	6
• MECANICA DE LA SEPSIS.	7
• TEORIAS SOBRE CHOQUE SEPTICO Y REPERCUSIONES.	9
• RESPUESTA INFLAMATORIA Y SEPSIS.	12
• CITOCINAS.	13
• EFFECTO DE LA SEPSIS SOBRE EL METABOLISMO Y LA NUTRICION	14
• GENERALIDADES DEL FNT-α.	21
IV JUSTIFICACION	25
V OBJETIVOS	26
VI HIPOTESIS	27
VII METODOLOGIA	28
1. - Diseño estructural	28
2. - Evaluación	28
3. - Selección de sujetos	29
4. - Tamaño de muestra	30
5. - Técnicas utilizadas	30
• ELISA (Determinación de FNT-α en suero).	
• Calorimetría indirecta.	
• Determinación del nitrógeno total.	
VIII RESULTADOS	36
IX DISCUSION	43
X CONCLUSIONES	53
XI BIBLIOGRAFIA	54
XII ANEXOS	57

I RESUMEN

El FNT- α es una citocina proinflamatoria con una amplia actividad biológica sobre el huésped. Su presencia en el suero de los pacientes sépticos y la capacidad de mimetizar muchos de los fenómenos metabólicos y hemodinámicos observados durante la enfermedad, han obligado a que se considere como el principal factor mediador de este proceso.

Durante el presente estudio se midieron las concentraciones séricas de la citocina, y se evaluó su correlación con el metabolismo del paciente séptico. El metabolismo se midió con base en el gasto energético y el catabolismo proteico en dos momentos de la sepsis; de manera secundaria se observó la utilización de los sustratos energéticos. Los indicadores se compararon con los medidos en el grupo control.

Los resultados obtenidos mostraron una correlación inversa entre el balance de nitrógeno y las concentraciones del FNT- α ; de manera que a mayor concentración del factor en el suero del paciente se encontró más negativo el balance de nitrógeno. También se observó una relación directa entre el catabolismo proteico de los pacientes sépticos en ayuno y los niveles de FNT- α , mientras que el gasto energético no mostró diferencias significativas en el grupo séptico y el grupo control, lo que consideramos que se debió al aporte energético tan elevado que recibió el grupo control.

Por otro lado la utilización de los sustratos energéticos en los pacientes con sepsis mostró diferencias significativas con respecto al grupo control; en este aspecto se observó que los lípidos y los aminoácidos fueron las fuentes más oxidadas en los dos momentos de la enfermedad, mientras que los controles utilizaron los hidratos de carbono.

En el presente trabajo concluimos que el FNT- α se asoció directamente con el catabolismo proteico; por otro lado no hubo una correlación entre el gasto energético y la concentración de la citocina. Adicionalmente, se observó una asociación entre el cambio de la utilización de sustratos energéticos durante la sepsis, respecto a los controles.

II PROLOGO

Los pacientes en estado crítico representan un reto para la medicina actual, ya que aún con los avances en esta área, se desconocen muchos de los mecanismos involucrados para el desarrollo de las alteraciones de los enfermos.

El ingreso del paciente a la terapia intensiva, va a depender de la etiología y de la especialidad de la especialidad del hospital.

En el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" (INNSZ), la población está representada por pacientes con problemas metabólicos y orgánicos que repercuten en el estado nutricional, sin embargo el número de pacientes que ingresan a la UTI por desarrollar el proceso séptico secundario al diagnóstico de ingreso es considerable.

Actualmente se manejan varias teorías que tratan de explicar el origen de los cambios hemodinámicos y metabólicos característicos del estado séptico; dentro de estas el papel que pueden jugar algunos factores proinflamatorios es de gran interés, y en especial las citocinas como el FNT- α , la IL-1 y la IL-6 que pueden inducir cambios característicos de la fisiopatología de la sepsis.

En este trabajo se evaluó el efecto que el FNT- α tiene sobre la respuesta metabólica del paciente con sepsis basándonos en el gasto energético y el catabolismo proteico. Lo anterior se realizó con el fin de apoyar las evidencias que señalan al FNT- α como un mediador central de los cambios en el estado séptico.

III INTRODUCCION

El estado séptico se define como un proceso infeccioso generalizado que combina las alteraciones metabólicas y hemodinámicas del enfermo, produciendo el deterioro del estado nutricional de la persona.

Este estado se observa con mayor frecuencia en pacientes postoperados, traumatizados y quemados que desarrollan infecciones y que al no ser controladas desencadenan una respuesta sistémica. La interacción de los factores involucrados durante el proceso infeccioso puede inducir daño en órganos que en casos extremos desencadena en falla orgánica múltiple.

EPIDEMIOLOGIA DE LA SEPSIS

Las infecciones por microorganismos pueden tener diversos orígenes, sin embargo las repercusiones son similares e influyen en la supervivencia del paciente.

Los estudios publicados hasta la fecha presentan un panorama impresionante en cuanto al impacto que la sepsis tiene sobre la morbilidad y mortalidad.

Parker en 1983, reportó que la frecuencia exacta de sepsis en los Estados Unidos era desconocida, pero se estimaba entre 70,000 - 300,000 casos al año (1). Por otro lado Martin reportó en 1992 que en los Estados Unidos se registran unos 200,000 casos anuales de sepsis por gram negativos, de los cuales una cuarta parte evoluciona al Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Progresiva en Adulto (SIRPA) mientras que la mortalidad total es del 60%- 90% (2).

En relación con infecciones intraabdominales, Wittmann en 1990 reportó una mortalidad del 24% (3).

Estudios mas detallados indicaron que la incidencia de sepsis en USA durante 1989 fue de 400,000 casos, 200 mil evolucionaron a choque séptico y 100 mil personas murieron por estas causas (4).

En México no se cuenta con datos epidemiológicos precisos de la incidencia de sepsis en pacientes hospitalizados, pero sabemos que es uno de los problema mas frecuentes en las Unidades de Terapia Intensiva (UTI).

El gran interés por estudiar al paciente séptico es reflejado con el número de publicaciones médicas, solo el "Med Line" reportó durante 1993 un total de 547 artículos sobre sepsis en humanos.

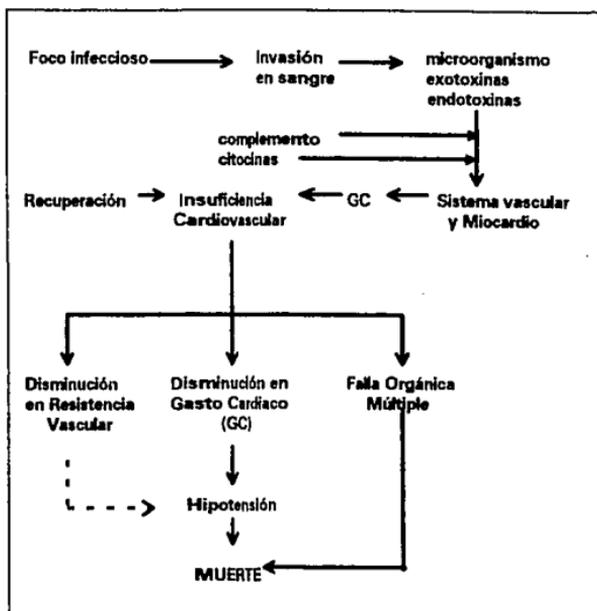
MECANICA DE LA SEPSIS

Los componentes que interaccionan durante la infección y que inducen los cambios fisiológicos característicos de la sepsis son múltiples, de modo que a continuación se resume el proceso de forma secuencial.

La Bacteremia originada en un foco localizado (Figura 1), inicia la cascada de los eventos durante el proceso infeccioso, los microorganismos y/o sus toxinas son liberados al torrente sanguíneo, posteriormente el sistema inmune detecta a las moléculas extrañas con lo que se induce la producción de mediadores de la inflamación como son las citocinas y el complemento.

Cuando los mediadores afectan la vascularización periférica, pulmonar y miocárdica, estimulan el incremento del gasto cardiaco y la insuficiencia cardiovascular; a partir de este momento los pacientes evolucionan al aumento en la resistencia vascular sistémica y la disminución del gasto cardiaco, lo que origina hipotensión que puede producir la muerte; y otro lado a partir de la insuficiencia cardiovascular, se origina la falla orgánica múltiple que con frecuencia también desemboca con la muerte del paciente (4 y 5).

Figura 1: Eventos secuenciales durante la sepsis



La septicemia originada por microorganismos gram-negativos es la más común y con frecuencia evoluciona al daño pulmonar agudo (2); sin embargo la evolución de las septicemias gram-positivas, se consideran similares desde la interacción antígeno-célula o antígeno-anticuerpo, la producción de mediadores y las repercusiones en el organismo del paciente (6).

Para comprender la mecánica se han postulado varias teorías con base en las evidencias aportadas en diferentes estudios.

TEORIAS SOBRE EL CHOQUE SEPTICO Y SUS REPERCUSIONES

El proceso séptico se inicia con un foco infeccioso que en algunos casos no es evidente; sin embargo utilizando técnicas de inmunofluorescencia con anticuerpos para β -galactosidasa de *E. coli*, se ha comprobado la presencia del patógeno o de sus antígenos en la sangre (7). Para explicar de donde parten los patógenos que llegan a la sangre se ha propuesto la teoría del origen intestinal de la sepsis, la cual describe que al dañarse la barrera intestinal se facilita el paso de microbios y sus productos como endotoxinas por el espacio intercelular, a esta teoría se le ha denominado "Translocación bacteriana" (8).

Este proceso se inicia con la disminución del flujo sanguíneo y el abastecimiento de O_2 , además hay formación de radicales libres de oxígeno y cambios en la reperfusión que como consecuencia incrementan la permeabilidad de la barrera intestinal entre el contenido luminal y el medio interno estéril, lo que facilita la translocación de las endotoxinas o del microbio. Este tipo de daño se puede originar en patologías como la sepsis, el daño térmico, el trauma, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, la desnutrición proteico-calórica y el choque hemorrágico (9).

Hipoperfusión Microcirculatoria

Durante la infección y la inflamación sistémica se afecta preferentemente la microcirculación, causando redistribución del flujo como respuesta a la disminución de la resistencia vascular. La redistribución favorece el desarrollo de la hipoxia, acidosis, microtrombosis, acumulación de ácidos orgánicos y la activación de elementos celulares de la microcirculación que inducen daño directo sobre otras células y tejidos (9 y 10).

Al respecto Rink y Fry demostraron que durante la sepsis hay reducción del flujo sanguíneo hepático mediante la entrada de eritrocitos a la microcirculación capilar (11 y 12). Este mecanismo puede originar procesos isquémicos (alteraciones en el flujo sanguíneo), que a su vez la isquemia microcirculatoria se ha propuesto como un fenómeno que puede originar la falla orgánica múltiple (13).

La hipoxia se considera como el problema mas grave de todo el proceso; esta se puede originar a partir de dos rutas; una mecánica y otra metabólica.

Microagregación

El daño **mecánico** se inicia con los microagregados constituidos de fibrina, productos de degradación de fibrina y plaquetas. Estos microagregados se pueden deber a la coagulación intravascular originada por fragmentos de tejidos, endotoxinas ó liberación de tromboplastinas.

El papel que juega la fibronectina en el mantenimiento de la integridad vascular, la reparación, interacción célula-célula y opsonización parecen ser fundamentales en el enfermo crítico, ya que los paciente con sepsis, quemaduras, trauma y coagulación diseminada presentan deficiencia de esta (13).

Daño Celular Primario (En alguna vía metabólica intracelular)

Por otro lado, el bloqueo metabólico puede ser otro mecanismo que origina daño durante la sepsis. Varios experimentos han asociado el daño celular primario con las alteraciones en la utilización de O_2 y de los sustratos energéticos.

Algunos estudios muestran la disminución en la actividad enzimática de la **piruvato deshidrogenasa**, lo cual causa disminución en la oxidación de piruvato y como

consecuencia hay aumento en la producción de lactato y piruvato, secundario al hipermetabolismo y subsecuentemente el aumento del índice de la glucogenólisis anaeróbica (14, 15 y 16).

Otros trabajos reportan que la endotoxina, inducen la unión de la **adenilato ciclasa** a la membrana, lo que acelera la glucogenólisis y aumenta las concentraciones plasmáticas de lactato.

Por otro lado se ha observado que el metabolismo y la permeabilidad de la membrana celular se alteran durante procesos sépticos. Los efectos sobre la membrana se manifiestan con la pérdida de gradientes de sodio y de potasio entre el espacio intra y extracelular se acompañan de la disminución de la síntesis proteica, la fagocitosis y de los mecanismos de las señales intercelulares. Estudios recientes han demostrado que la sepsis tiene efecto a nivel molecular, sobre la función transcripcional y traduccional de DNA nuclear específico que puede influir sobre el metabolismo celular en los diferentes tejidos (17).

Un aspecto de gran importancia durante la sepsis, es la respuesta inflamatoria sistémica que el organismo monta en contra del patógeno.

RESPUESTA INFLAMATORIA EN LA SEPSIS

Durante esta respuesta interactúan factores celulares y humorales que inician los eventos inflamatorios. Para que se inicie la cascada inflamatoria se requiere de un inductor que en la sepsis por bacterias gram-negativas es el Lipopolisacárido (LPS); este se encuentra presente en la pared celular. El LPS está constituido por un oligosacárido unido a un lípido A altamente inmunogénico (18).

El modelo clásico de la respuesta inflamatoria inicia con la interacción entre componentes de la pared celular de la bacteria, células del sistema inmune, anticuerpos y el complemento.

En el primer caso, cuando el Antígeno interactúa con los macrófagos se liberan citocinas que amplifican la señal para el inicio de la respuesta inflamatoria y posteriormente interactúan con las células T. Por otro lado, inmediatamente después de interactuar el antígeno con el anticuerpo hay activación del complemento y liberación de las anafilatoxinas C3a y C5a que son responsables de algunos eventos inflamatorios implicados en la patofisiología del choque séptico; estos incluyen la vasodilatación y el incremento de la permeabilidad vascular que pueden inducir cambios hemodinámicos, la agregación plaquetaria, así como de activar a los granulocitos; estos últimos relacionados con la etiopatogenia del SIRPA (19).

Aparentemente en este estado hay ineficiencia funcional de los inhibidores de C5a (Factor Inhibidor de la Quimotaxis) lo que empeora la evolución del paciente. La importancia del factor ha sido evaluada directamente administrando anti-C5a, que disminuye la hipoxia, el edema pulmonar, y la hipotensión sistémica en primates inoculados con E. coli (20).

Otros elementos que intervienen directamente en este fenómeno son los metabolitos del ácido araquidónico, como las prostaglandinas que causan vasodilatación, agregación plaquetaria y activación de neutrófilos, estos últimos

utilizan el superóxido para producir peróxido de hidrógeno en presencia de hierro o radicales hidroxilos durante la respiración, simultáneamente se liberan lactoferrina, lisozima, mieloperoxidasa, elastasa y colagenasa; de esta forma se ha visto que la agregación y la adherencia de células polimorfonucleares pueden amplificar los efectos característicos de los radicales de oxígeno y las enzimas lisosomales; además de favorecer eventos isquémicos que producen la oclusión de arteriolas y que aumentan el riesgo de microembolia, que como consecuencia se observan alteraciones en la perfusión y en la distribución del flujo sanguíneo (20).

Por último las citocinas producidas por células del sistema inmune son de fundamental importancia en el estudio de la respuesta inflamatoria debido a que tienen la capacidad de inducir la migración de los neutrófilos en zonas de inflamación, de activar a linfocitos T y B, y estimular la producción de otras citocinas y de esta manera amplificar los eventos observables durante la inflamación.

CITOCINAS

El término de Citocina se le aplica a un grupo de péptidos producidos por un gran número de células en el organismo. La principal función de estas es la de amplificar la interacción de los componentes del sistema inmune como respuesta a un estímulo antigénico (21); además juegan un papel importante en muchas respuestas fisiológicas a nivel celular. Por otro lado se consideran implicadas en la patofisiología de algunas enfermedades (22).

Este grupo de proteínas tiene características en común:

- Un peso molecular bajo (menor de 80 Kd).
- Se encuentran involucradas en los procesos inflamatorios, y se consideran mediadoras principales.
- Actúan de forma autócrina y parácrina.

- Actúan a concentraciones picomolares.
- Interactúan con receptores específicos de alta afinidad sobre la superficie celular en diferentes tejidos.
- Inducen cambios en los patrones de RNA celular, la síntesis proteica y alteran el comportamiento celular.
- Tienen capacidad reguladora celular dependiendo de su producción local, del tipo celular y de otras moléculas con las que interactúan.

De modo que :

- a) Inducen la producción de otras citocinas.
- b) Modulan la síntesis de receptores de citocinas en la superficie celular.
- c) Influyen por sinergismo o interacciones antagónicas sobre la función celular (23).

EFECTO DE LA SEPSIS SOBRE EL METABOLISMO Y LA NUTRICION

La presencia de las bacterias y las endotoxinas en la sangre inducen alteraciones cardiovasculares, inmunológicas, metabólicas y endócrinas en los pacientes que se consideran relacionadas con el proceso inflamatorio (24). Durante la sepsis el metabolismo de los lípidos, los hidratos de carbono y las proteínas, se encuentra relacionado con modificaciones en la producción hormonal y en la actividad enzimática.

A continuación se explica de forma mas detallada la utilización de los sustratos energéticos, así como las hormonas mediadoras durante el metabolismo normal y en el paciente séptico.

Metabolismo Normal

Los **hidratos de carbono**, los **lípidos** y las **proteínas** que se obtienen de los alimentos, se metabolizan en dos etapas.

En la **primera o Período absorptivo** el alimento es ingerido y digerido; los nutrientes son absorbidos a nivel intestinal, pasan a la circulación y son distribuidos a los diferentes tejidos. Durante este período la primera hormona en intervenir es la **Insulina** que es sintetizada y secretada por células β del páncreas como respuesta a la presencia de la glucosa proveniente del alimento.

Su producción es regulada por el organismo de forma negativa o positiva; de modo que cuando se estimulan los receptores α adrenérgicos de las células β de páncreas se inhibe la liberación de la insulina, mientras que al estimular los receptores β adrenérgicos, se induce la secreción de ésta.

La **insulina** induce que la glucosa sea utilizada en los procesos metabólicos intracelulares y como consecuencia los niveles sanguíneos disminuyen. El efecto de la hormona sobre el metabolismo en los distintos tejidos varía.

- En el **tejido adiposo** promueve el transporte de la glucosa al interior celular e induce que sea fosforilada para que posteriormente sea almacenada como grasa, además inhibe la lipólisis (25). Los ácidos grasos libres derivados de los triglicéridos circundantes también son almacenados gracias a la actividad de la lipoproteína lipasa (el transporte de lípidos al interior del adipocito no se facilita cuando hay altas concentraciones de insulina) (24).
- La insulina permite la entrada de la glucosa a la célula **muscular** e induce la formación de glucógeno, además estimula la actividad ribosomal con lo que se incrementa la síntesis proteica (de modo que el miocito obtiene energía para contracción, mientras que mantiene la masa proteica y almacena los excesos de glucosa).

- El efecto que tiene sobre el **tejido hepático** se manifiesta con la síntesis de glucógeno, la lipogénesis; y la inhibición de la glucogenólisis y la gluconeogénesis.

Durante la segunda etapa ó **Período posabsortivo** predominan los efectos de la hormona **Glucagon** que es secretada por células α del páncreas. Disminuye la concentración sérica de la insulina como respuesta a la disminución de la glucosa sanguínea y estos cambios activan la gluconeogénesis.

- Durante esta etapa la actividad del glucagon se manifiesta con la inducción de la lipólisis en el **tejido adiposo**, liberando ácidos grasos al torrente sanguíneo.
- En el **músculo esquelético**, induce la liberación de lactato y la movilización de aminoácidos al torrente sanguíneo (25).
- El efecto sobre el **hepatocito** induce la utilización del glucogenólisis, además el glicerol de los triglicéridos, el residuo propiónico de los ácidos grasos libres, los aminoácidos y el lactato liberados de los tejidos periféricos son incorporados a la ruta gluconeogénica.

Metabolismo en la Sepsis

Durante el estado de **sepsis**, la relación Insulina-Glucagon se modifica junto con la producción de mediadores y metabolitos, y como consecuencia se modifica la homeostasis energética.

Para fines didácticos se proponen dos etapas en el estado séptico; la primera etapa denominada de "**estancamiento**" que se manifiesta inmediatamente después del inicio de la sepsis o el estrés fisiológico; se caracteriza por la inestabilidad cardiovascular que disminuye la perfusión y el metabolismo, durante esta etapa se observa predominio de la estimulación de los receptores α adrenérgicos de las células β del

páncreas y disminuye la insulina, como consecuencia hay hiperglucemia y la respuesta tisular a los estímulos hormonales, se encuentra reducida

La siguiente etapa denominada de "flujo"; se inicia al restaurarse la perfusión cuando el paciente ha sido resucitado adecuadamente y se caracteriza por recuperarse la respuesta tisular a los estímulos hormonales. En esta fase los receptores estimulados son los β adrenérgicos y la producción de insulina se normaliza o se incrementa. Algo característico de esta etapa es el estado hiperglucémico, lo que se ha interpretado como insensibilidad de los tejidos hacia la insulina; por otro lado las concentraciones de glucagon permanecen elevadas.

Se ha propuesto que los cambios en la relación insulina-glucagon durante la sepsis inducen modificaciones en el metabolismo de los distintos tejidos, por ejemplo:

- La actividad de **lipoproteína lipasa en el tejido adiposo** disminuye durante la sepsis (25), y se activa la lipólisis, de modo que se liberan los ácidos grasos almacenados (este proceso es fundamental en la conservación de carbonos durante el reciclamiento de la glucosa) (24).
- Se observa movilización de los aminoácidos del **músculo esquelético** y del **intestino** que posteriormente son utilizados en la formación de la glucosa (25).
- Durante este proceso el **hígado** juega un papel trascendental ya que la circulación lo provee de los sustratos como los ácidos grasos, y en especial residuos propiónicos, el glicerol de los triglicéridos, el lactato y aminoácidos que se utilizan durante la gluconeogénesis.
- Por otro lado los ácidos grasos liberados por el hígado y los triglicéridos presentes en lipoproteínas de baja densidad (una segunda fuente de ácidos grasos), son oxidados en los tejidos extrahepáticos como el **corazón** y el **músculo esquelético** en donde la lipoproteína lipasa incrementa su actividad (24).
- El **riñón** es otro órgano importante en la utilización de glutamina para producción de glucosa como respuesta al cambio de pH (25).

Durante el proceso séptico también se observan cambios a nivel enzimático, los cuales pueden dar una explicación de algunas alteraciones metabólicas; un ejemplo es la disminución en actividad de la **Piruvato Deshidrogenasa** y como consecuencia el índice de la oxidación de la glucosa.

En general durante el proceso séptico hay cambios que incrementan el abastecimiento de sustratos energéticos para satisfacer las demandas del organismo, y activación de los ciclos metabólicos que promueven el reciclamiento de sustratos, por ejemplo el ciclo de Cori, durante el cual el lactato liberado por músculo es reutilizado para formar glucosa, el ciclo del glutamato en el riñón que también colabora en la formación de glucosa y el incremento de la actividad gluconeogénica en el hígado que utiliza los sustratos liberados de tejidos extrahepáticos (25).

Por último cabe señalar que el estado hipercatabólico característico del paciente séptico puede provocar el deterioro del estado nutricional en un corto período de tiempo (26 y 27), lo que se manifiesta con la reducción de la masa proteica celular de los compartimentos visceral y somático, esto puede ser causa directa o coadyuvante de la muerte, ya que se refleja en el daño función de los órganos y los sistemas en el paciente (28). El hipercatabolismo se resume en:

- El incremento de la excreción del nitrógeno proveniente de las proteínas degradadas.
- La pérdida de otros constituyentes intracelulares que inducen una rápida disminución en el peso corporal como consecuencia del aumento en la actividad metabólica y de la masa protoplasmática como el resultado del desgaste de las reservas proteicas (27).

Cambios Hormonales en la Sepsis

Durante el estrés fisiológico se han identificado un conjunto de moléculas denominadas "**Hormonas del Estrés**", que contribuyen en alguna medida en el desarrollo de los procesos catabólicos.

- Se ha observado que las concentraciones de **adenocorticotropina** se elevan inmediatamente después del inicio del estrés fisiológico y psicológico, esta hormona es secretada por el hipotálamo y actúa sobre la corteza adrenal estimulando la producción de **glucocorticoides, cortisol y corticosterona**. Además promueve directamente la liberación de grasas, de la insulina y disminuye la desaminación de los aminoácidos.
- Por otro lado el **cortisol** también se incrementa en la sangre y correlaciona con la gravedad del paciente. Esta hormona estimula la gluconeogénesis, induce movilización de aminoácidos del músculo esquelético, activa enzimas gluconeogénicas hepáticas y de esta forma puede influir en el aumento de la producción de la glucosa.
- Los **glucocorticoides** por su parte promueven la liberación de los aminoácidos periféricos (músculo e intestino), lo que favorece la disponibilidad de este sustrato para que en el hígado sea utilizado en la síntesis de proteínas y la glucosa.
- Por último la **Hormona del Crecimiento**, que induce la oxidación de los sustratos en procesos como la lipólisis de la grasa almacenada para producir ácidos grasos libres y el glicerol que contribuyen en la formación de glucosa a partir de ácido propiónico y facilita el transporte de los aminoácidos al interior celular e induce la síntesis de proteínas. Inhibe los efectos de la insulina y activa la liberación de la glucosa hepática formada durante la gluconeogénesis (25).

Estos factores que activan las rutas metabólicas de reciclamiento y la producción de sustratos energéticos, parecen contribuir a que las grasas sirvan como fuente principal de energía durante el estado hipermetabólico de la sepsis (24).

Interacción Insulina - Glucagon

Durante el período del estrés fisiológico se observan alteraciones en la función del páncreas, inducidas por los nervios simpáticos; estas se manifiestan con la pérdida de la relación insulina-glucagon que como consecuencia estimula el incremento de la glucosa sanguínea.

El metabolismo de la glucosa puede ser mediado por factores como el glucagon, las catecolaminas y los glucocorticoides, que se consideran inductores del hipercatabolismo en la sepsis; sin embargo en algunos estudios en los que se han bloqueado las catecolaminas y los receptores α y β adrenérgicos de células pancreáticas no se logra disminuir el reciclamiento de la glucosa.

Por otro lado se ha reportado que en algunos casos las concentraciones del glucagon y los glucocorticoides no difieren significativamente de las medidas en los sujetos estresados sin sepsis, además cuando el glucagon y la corticosterona no se encuentran incrementadas y la actividad adrenérgica es bloqueada, el metabolismo de la glucosa continúa elevado; de modo que la actividad de las hormonas del estrés por sí solas no pueden explicar la totalidad de estos fenómenos.

Al respecto el estudio de las citocinas proinflamatorias producidas durante la etapa de sepsis, son de especial interés. Actualmente los trabajos señalan al FNT- α como un mediador de los fenómenos descritos, debido a que mimetiza muchos de los efectos producidos por las hormonas del estrés (24).

GENERALIDADES DE FNT- α

El FNT- α es una citocina, producida principalmente por macrófagos y monocitos y considerada mediadora en los fenómenos metabólicos de la sepsis.

Estímulos involucrados en la producción del FNT- α

Coley y Murray observaron que el LPS de E. coli, induce la producción de FNT- α cuya actividad parece depender de la concentración en que se encuentre, de modo que en cantidades mínimas el factor induce fiebre que se considera útil durante las infecciones, mientras que en altas concentraciones puede inducir el choque y la muerte (29).

Otros estímulos inespecíficos que participan en la liberación del FNT- α son las proteínas glucosiladas que al unirse con receptores presentes en la superficie de macrófagos inducen la producción de la citocina (30).

Características del FNT- α

Los genes que codifican para el FNT- α y β se encuentran entre los que codifican las moléculas del MHC (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) clase III y algunas moléculas del complemento (C2, Bf, C4A, y C4B) (31).

El FNT- α es una hormona estructuralmente trimérica, constituida por una hoja β -plegada con segmentos de α -hélice; se ha establecido la estructura primaria del péptido en el humano, en conejo, en ratón y en vacas; y se encuentra constituida por 154-157 aminoácidos y tiene un peso molecular de 17000 daltones (19 y 32).

Aunque IL-1 y FNT- α median procesos biológicos similares, estructuralmente difieren, y no compiten por el mismo receptor. Ambas inhiben la actividad de la lipoproteína lipasa, son citotóxicas a ciertas células tumorales y estimulan hepatocitos, fibroblastos y células endoteliales (22 y 32). Estas citocinas se consideran factores de crecimiento clonal y pueden inhibir la replicación de otras líneas celulares. Se ha propuesto que estos péptidos tienen influencia sobre la homeostásis del organismo (33).

FNT- α y efecto sobre el metabolismo del huésped

Las citocinas actúan de diversas formas en los diferentes tejidos. Esto no es la excepción para el FNT- α siendo sólo algunas actividades las siguientes:

- En la **Sangre Periférica** influye sobre la diferenciación de las células B y la producción de anticuerpos (34 y 35).
- "In vivo" induce la liberación de triglicéridos almacenados en los adipocitos e inhibe la depuración de lípidos extracelulares mediante la reducción en la producción de RNAm de la lipoproteína lipasa (LPL). La pérdida de triglicéridos se acompaña con la regresión morfológica de los adipocitos a fibroblastos. Secundariamente a estas alteraciones se observa la hipertrigliceridemia y la oxidación exagerada de grasas durante la infección y otros estados catabólicos (35 y 36).
- En el **músculo** induce la reducción del potencial eléctrico transmembranal, lo que representan un mecanismo patológico involucrado en la pérdida de agua y el sodio intracelulares durante el choque y la sepsis. Por otro lado induce la movilización de los aminoácidos, un proceso que no se le puede atribuir directamente a la citocina (37).
- El FNT- α induce la expresión de proteínas de fase aguda en el **hepatocito** y la disminución en la producción de albúmina, influyendo en la regulación de la

velocidad de transcripción de estas proteínas; las proteínas hepáticas se conservan durante las enfermedades crónicas y en las infecciones gracias a la disponibilidad de aminoácidos de origen periférico, y como consecuencia se observa un deterioro del balance de nitrógeno corporal y la pérdida de masa muscular. La presencia de aminoácidos y de glucagón permiten la gluconeogénesis (38).

- El FNT- α actúa sobre el **Sistema Nervioso Central** a nivel del hipotálamo induciendo fiebre y condicionando anorexia (pérdida de apetito); todo esto se ha visto implicado sobre la regulación del metabolismo corporal (36).
- Por último la FNT- α al igual que el LPS, puede inducir un estado caquéctico (36, 39 y 40), que es un estado de anorexia crónica con pérdida de peso, aumento del muscular y adiposo que como consecuencia induce la anemia en el huésped. Este tipo de desnutrición es común en la mayoría de las enfermedades incluyendo infecciones bacterianas (35 y 36).

FNT- α en diversas enfermedades

Hay individuos que en condiciones normales presentan altas concentraciones de FNT-a, asociadas con la secreción de IL-6 e IL-1 (33); sin embargo, el aumento de citocinas es característico de algunas enfermedades, por ejemplo en las infecciones parasitarias, meningococcemia y otras en las que se ha demostrado la relación entre concentración de FNT-a y la mortalidad (34).

La presencia de altas concentraciones séricas de FNT-a en las diferentes patologías es muestra de que el péptido puede jugar un papel trascendental en la respuesta del organismo contra una agresión (41, 42, 43, 44 y 45)(Ver Anexo I).

FNT- α y Sepsis

El síndrome de choque séptico durante la infección es el ejemplo mas claro del desarreglo en la homeostásis metabólica mediado por citocinas.

Actualmente hay tres evidencias principales que señalan al FNT- α como un mediador central en el desarrollo del choque séptico:

1. El FNT- α ha sido detectado en animales y humanos durante el choque séptico experimental y clínico.
2. La administración de rFNT- α induce el desarrollo característico del choque séptico y el daño en tejidos específicos.
3. Aplicando anticuerpos monoclonales anti-FNT- α con anticuerpos monoclonales en modelos de choque séptico se previenen los efectos y la letalidad (39).

IV JUSTIFICACION

Existen evidencias que permiten considerar al FNT- α como un mediador central en el desarreglo metabólico característico del proceso séptico; sin embargo esto se ha evaluado principalmente con modelos "in vitro" y en animales. Dado que el desarreglo evoluciona afectando el aspecto nutricional en el paciente, se consideró necesario evaluar en humanos (sin afectar la integridad del enfermo) la presencia natural del factor en el suero y su correlación con los indicadores metabólicos como el gasto energético y el catabolismo proteico.

Al confirmarse la correlación por un lado se proporciona una evidencia más sobre la importancia de la citocina como mediador central de los cambios metabólicos durante la sepsis en humanos, y por otro lado se obliga a continuar con las investigaciones encaminadas en encontrar la relación de esta y otras citocinas con el metabolismo del paciente séptico y su posible modulación como una terapia para mejorar la sobrevida del enfermo.

V OBJETIVOS

Objetivo General

"Establecer si existe una correlación entre las concentraciones séricas de FNT- α la magnitud del catabolismo proteico y el gasto energético en el paciente séptico."

Objetivos Particulares

- Medir las concentraciones séricas de FNT- α en pacientes con sepsis activa y una vez resuelta.
- Medir la excreción del nitrógeno total en la orina de 24 hr de los pacientes con sepsis.
- Medir el consumo de O_2 , la producción de CO_2 , el gasto energético y la oxidación de sustratos en los pacientes con sepsis.
- Realizar las mediciones mencionadas anteriormente en un grupo control.
- Comparar el FNT- α sérico, el balance nitrogenado y el gasto energético en pacientes con sepsis y el grupo control del INNSZ.

VI HIPOTESIS

" Las concentraciones séricas del FNT- α correlacionan directamente con el catabolismo proteico y el gasto energético en los pacientes con sepsis".

VII METODOLOGIA

Diseño estructural

Este estudio fue de tipo prospectivo, comparativo y longitudinal en el cual se evaluaron concentraciones séricas de FNT- α , el catabolismo proteico basado en el balance de nitrógeno y el gasto energético en pacientes con sepsis y se compararon pareadamente con un grupo control sin evidencia de sepsis, neoplasias ó enfermedades inmunológicas asociadas.

Evaluación

Tanto al grupo en estudio, como al control se les determinaron las concentraciones séricas de FNT- α por un ensayo inmunoenzimático, el catabolismo proteico mediante el balance de nitrógeno (i.e; consumo de nitrógeno en 24 hr-excreción de nitrógeno en la orina de 24 hr), y el gasto energético mediante la calorimetría indirecta.

Las determinaciones en los controles se realizaron en una sola ocasión.

En los pacientes sépticos las mediciones se llevaron a cabo al segundo y séptimo día de cumplir con los criterios de sepsis establecidos en UTI (46, 47 y 48) (Ver Anexo II). A la vez los pacientes que superaron el estado de sepsis se convirtieron en controles de sí mismos, y se les realizó una tercer medición.

Selección de sujetos (UTI)

a) Criterios de inclusión del grupo séptico.

1. Pacientes que cumplieron con criterios de sepsis.
2. Pacientes cuyo consentimiento por escrito fue dado por el paciente o sus familiares.

b) Criterios de exclusión

1. Pacientes cuyas patologías fueron neoplasias o alguna enfermedad inmunológica asociada.

c) Criterios de eliminación

1. Se eliminaron del estudio a los pacientes que sólo se les realizó una medición de los indicadores.
2. Y cuando el consentimiento fue suspendido.

d) Criterios de inclusión para el grupo control

Los sujetos que se estudiaron como controles fueron pacientes con las siguientes características:

1. Sin evidencia de sepsis, neoplasia o enfermedades inmunológicas asociadas.
2. Pacientes que superaron el estado de sepsis, en cuyo caso se consideraron controles de sí mismo.

Tamaño de muestra

Para determinar el número de sujetos en el estudio se hace referencia al trabajo realizado por Debets (1989) (49), en el que los niveles de FNT-a encontrados en 11 pacientes con Sepsis de origen diverso fueron de 42 ± 31 pg/ml, mientras que en los controles las concentraciones de FNT-a no son detectables. Tomando en cuenta lo anterior y utilizando la fórmula propuesta por Young (1983)(50); para determinar el tamaño de muestra obtenemos que:

$$n = 2(DE)^2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 / (DIF)^2$$

Donde:

DE= 31 (Desviación Estándar de las concentraciones en el estudio)

Z $\alpha/2$ = 1.96 para un error α de 0.05 (dos colas)

Z β = 0.84 para un error β de 0.20 (una cola)

Dif= 37 (Diferencia entre los valores de pacientes sépticos y controles)

Substituyendo se obtiene:

$$n = 2(31)^2(1.96 + 0.84)^2 / (42-5)^2 = (1922) (7.84) / 1369 = 11$$

Con base en lo anterior se estableció como 11 el número de sujetos por el grupo en estudio y para el control, sumando un total de 22 sujeto.

Técnicas utilizadas

Para cada muestra se le aplicó el siguiente procedimiento:

Se tomaron 2 ml de sangre a primera hora del día (8 A.M) empleando sangre venosa periférica y una jeringa desechable de 5 ml.

Las muestras se colocaron en tubos de ensayo estériles, no heparinizados y se dejaron en un cristalizador con hielo durante 15 minutos, el coágulo formado unido a las paredes se despegó de ellas con un palillo. Se centrifugó a 2500 rpm durante 15 min en una centrífuga refrigerante a 4° C, el suero se succionó con pipetas pasteur (estériles) y se colocó en tubos de crioconservación que se almacenaron a -70° C. El FNT- α se cuantificó por el método de ELISA.

- **ELISA (Predicta Tumor Necrosis Factor- α kit de Genzyme Co. No. Catal. 1915-01)**

En una microplaca con 96 micropozos conteniendo el primer anticuerpo anti-FNT humano se corrió una curva patrón con 100 μ l de estándares por pozo con concentraciones de 0, 15, 100, 800 y 1200 pg/ml por duplicado. Además de dos concentraciones como controles internos, uno de con 851 ± 170 pg/ml y otro de 454 ± 90 pg/ml (control de calidad de la curva). Por otro lado los sueros de los pacientes se diluyeron para una concentración final 1:2 con una solución diluyente y se colocaron 100 μ l por micropozo. La placa se incubó a 37° C durante 30 min, a continuación se decantó el exceso de las muestras, se lavó 5 veces con la solución de lavado y se aspiró perfectamente. Se colocaron 100 μ l del anticuerpo biotinado en cada micropozo y se incubó a 37° C durante 30 min; el exceso de la placa nuevamente se decantó, se lavó 5 veces y se aspiró perfectamente. Se colocaron 100 μ l de estreptoavidina por micropozo y la placa se incubó a 37° C durante 15 min, nuevamente se le decantó el exceso y se lavó 5 veces. Por último se agregaron 100 μ l del sustrato por micropozo y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 10 min. La reacción se paró con 100 μ l por pozo con la solución de paro y la reacción se leyó a 450 nm de longitud de onda.

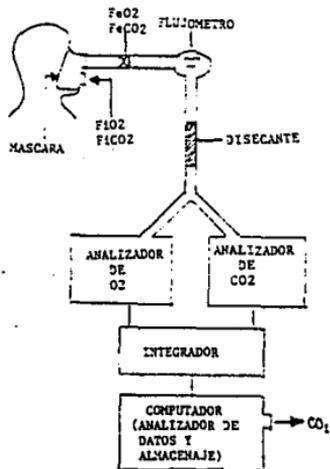
- **Calorimetría indirecta**

El gasto energético se determinó por calorimetría indirecta la cual es una técnica no invasiva que se basa en la cuantificación del oxígeno consumido y dióxido de carbono producido. Estas mediciones se obtuvieron utilizando un calorímetro MGM/TWO Medical (Utha, USA), y se realizaron el mismo día que las mediciones de FNT- α , el nitrógeno uréico y la creatinina.

El principio de esta técnica considera el hecho de que los sustratos energéticos son oxidados por un proceso durante el cual se provee de la energía necesaria para mantener los requerimientos energéticos del cuerpo, El término "indirecto" se refiere a que la producción de calor se determina por la medición de consumo de O_2 y producción de CO_2 , estos valores miden directamente la transferencia de energía.

Durante esta técnica al paciente se le coloca una mascarilla la cual tiene dos válvulas (ver Fig.2), por una entra oxígeno ambiental o del ventilador mecánico y tiene un conducto por el cual se colecta una porción de O_2 inspirado, por la otra sale el CO_2 producido el cual atraviesa una manguera que se conecta al calorímetro. En el interior de este se encuentran dos senderos; uno que mide el O_2 inspirado y el otro en CO_2 producido. los dos senderos mandan la información a un integrador que se comunica con el computador el cual analiza el volumen de los gases y reporta el volumen de gas inspirado, el producido, el coeficiente respiratorio y el gasto energético (51).

Fig 2. Diagrama que muestra el funcionamiento de la calorimetría indirecta



Determinación del nitrógeno total

Se llevaron a cabo determinaciones de la creatinina y el nitrógeno total a partir de la recolección de la orina de 24 hrs. La recolección se realizó durante el día en que se tomaron las muestras para cuantificación del FNT-a y la Calorimetría indirecta.

Se realizó la determinación de la creatinina como un marcador endógeno para asegurar una buena recolección de orina de 24 hr, el método utilizado fue colorimétrico con el kit distribuido por Lakeside con No. de catálogo 124 192. Esta prueba se basa en la unión de la creatinina con el picato en un medio alcalino dando como resultado la formación de un complejo colorido el cual se lee a una longitud de onda de 520 nm y la absorbancia obtenida se extrapola en una curva patrón con concentraciones conocidas.

El nitrógeno total se determinó por medio de la técnica Kjeldhal en un digestor semiautomatizado marca Labconco; este método se basa en la oxidación de las proteínas con ácido sulfúrico, de modo que el nitrógeno se fija como sulfato de amonio. Al hacer reaccionar esta sal con una base fuerte como el hidróxido de sodio se desprende el amoníaco que se destila y se recibe en un volumen conocido de ácido valorado. Por la titulación del ácido no neutralizado se calcula la cantidad de amoníaco desprendido y así la cantidad del nitrógeno en la muestra. El porcentaje del nitrógeno por 6,25 nos da el porcentaje de proteína cruda. Con base en el nitrógeno total se determinó el catabolismo proteico, posteriormente a los resultados se les realizó balance nitrogenado, el cual se obtuvo de la siguiente forma:

Aporte de nitrógeno en 24 hr - nitrógeno total en la orina de 24 hr = balance de nitrógeno

El balance puede ser positivo (cuando se administra más de lo que se excreta), neutro (cuando lo que se administra y lo que se excreta es similar) y negativo (cuando se excreta más de lo que se suministra) (26).

Con la ayuda del consumo de O_2 se pudo calcular el coeficiente respiratorio no proteico, que nos proporcionó los datos del o los sustratos no proteicos utilizados durante las dos etapas de sepsis y en pacientes control; el cálculo se realizó con base en el procedimiento de Bursztejn (ver anexo IV).

Otras técnicas

- La Biometría Hemática se determinó con un aparato "Coulter STKS" automatizado en el departamento de Hematología del INNSZ.
- La química sanguínea se determinó con un aparato "Coulter XL" automatizado en el laboratorio de Química Clínica del INNSZ.

El análisis de los resultados se realizó utilizando el programa de computadora "STATA", mediante la prueba exacta de Fisher.

VIII RESULTADOS

Sujetos estudiados

Se incluyeron 18 pacientes sépticos, seis de los cuales fallecieron antes del séptimo día y a uno le modificaron el esquema terapéutico con la administración de corticosteroides antes de la segunda medición de los indicadores; por otro lado de los once pacientes control dos retiraron su consentimiento.

En total se estudiaron 11 pacientes sépticos en dos momentos al primero y séptimo día del iniciada la sepsis y 9 pacientes control, de los cuales 2 fueron pacientes que superaron el estado séptico. Las características generales de los dos grupos fueron las siguientes:

Cuadro 1. Datos generales de los sujetos en el estudio.

Variable	Unidades	Pacientes Sépticos	Pacientes Control
		Media	Media
Sexo	H/M	8/3	7/2
Edad	Años	37.09 ± 13.25	39.22 ± 14.43
Talla	cm	168.18 ± 9.9	167.44 ± 8.70
Peso	kg	64.36 ± 10.95	63.92 ± 13.89

Las edades de los pacientes sépticos fluctuaron entre los 23-60 años, y en el grupo control entre los 22-60 años, ambos grupos cumplieron con sus criterios de inclusión respectivos; el sexo, la edad, la talla y el peso presentaron características similares.

En cuanto los diagnósticos de ingreso, estos fueron de diversos tipos: se manejaron dos pacientes con diabetes mielitus (D.M.), dos pacientes con pancreatitis aguda, uno con cirrosis hepática posnecrótica (CHPN), uno con colitis

ulcerada, uno con neumonía, uno postoperado de perforación de ciego, uno con hepatectomía, uno postoperado de una fístula enterocutánea y un paciente que ingresó con sepsis abdominal. Con excepción del último caso todos los pacientes desarrollaron el cuadro séptico como complicación durante la estancia en hospitalaria, sus hemocultivos mostraron una amplia gama de microorganismos infecciosos; al respecto a seis pacientes se les determinaron bacterias gram negativas, a tres gram positivas y en un caso hongos; sin embargo un paciente presentó hemocultivos negativos (Ver cuadro 1 del anexo III).

Por otro lado los diagnósticos de ingreso del grupo control fueron: uno con pancreatitis, uno con colitis, uno con intestino corto, uno herido por arma de fuego, tres Postoperados (por Fístula, Sugiura y Quiste Ovárico) y uno con cierre de colostomía (Ver cuadro 1 del anexo III).

También se evaluaron los indicadores nutricionales de los dos grupos (Cuadro 2).

Cuadro 2. Indicadores nutricios en la sangre de los sujetos en estudio.

Variable	Unidades	1er día de sepsis		7o día de sepsis		Grupo control	
		Media		Media		Media	
Albumina sérica	g/dl	2.11	± 0.41	2.43	± 0.52	3.13	± 0.72
Proteína total	mg/dl	4.67	± 0.54	5.27	± 0.70	6.48	± 0.89
Linfocitos	No/mm ³	759.0	± 394.36	740.0	± 375.32	1304.44	± 668.15
Peso Teórico	%	99	± 10.4	99.0	± 10.4	100.0	± 22.0
* Leucocitos	No/mm ³	14924	± 9744	10043	± 6938	9716	± 3030
* Monocitos	No/mm ³	28.56	± 7.83	26.81	± 5.20	24.22	± 3.73

* Son indicadores hemáticos.

La albúmina sérica se encontró disminuida en los pacientes sépticos observándose diferencias significativas durante el primero ($p < 0.005$) y el séptimo ($p < 0.01$) día de sepsis con respecto al control; esta relación también se observó con la proteína total (primera $p < 0.0005$ y segunda $p < 0.001$ etapas de sepsis).

Se determinó que el número de linfocitos en el grupo con sepsis fue más bajo que en los controles con diferencias significativas tanto en la primera ($p < 0.02$) como en la segunda etapas ($p < 0.01$) del estudio.

Otro aspecto que se evaluó durante el presente trabajo fueron algunos indicadores metabólicos (Ver Cuadro 3). Se encontró por un lado que el coeficiente respiratorio no proteico en el grupo de pacientes sépticos fue alrededor de 0.8; mientras que el coeficiente respiratorio del grupo control fue alrededor de 1. Hubo diferencias significativas tanto en el primero ($p < 0.0006$) como en el segundo ($p < 0.02$) día,

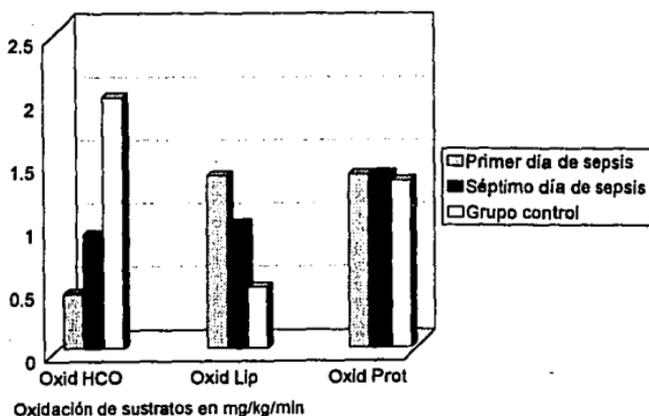
Cuadro 3. Indicadores metabólicos de los sujetos en estudio.

Variable	Unidades	Primer día de Sepsis Media	Séptimo día de Sepsis Media	Grupo Control Media
VO ₂	ml/kg/min	4.28 ± 0.86	4.07 ± 0.69	3.80 ± 0.97
CR no/p	-	0.73 ± 0.06	0.79 ± 0.09	0.88 ± 0.08
HCO oxid.	mg/kg/min	0.43 ± 0.56	0.89 ± 0.72	1.98 ± 1.38
Lip oxid.	mg/kg/min	1.36 ± 0.55	0.98 ± 0.47	0.48 ± 0.31
Energía				
gasto	Kcal/kg/día	27.37 ± 8.42	25.98 ± 5.65	26.50 ± 7.15
aporte	Kcal/kg/día	9.85 ± 6.76	14.08 ± 12.92	36.64 ± 13.88
In. adec.	%	38.05 ± 24.23	52.52 ± 44.21	139.02 ± 45.11
genet	Kcal/kg/día	23.81 ± 1.92	23.81 ± 1.92	23.88 ± 3.02
Proteínas				
Prot oxid.	mg/kg/min	1.37 ± 0.32	1.37 ± 0.63	1.32 ± 0.53
aporte	mg/kg/día	147.53 ± 489.30	383.52 ± 598.78	1576.62 ± 712.62
n ₂ t	mg/kg/día	317.16 ± 75.05	318.46 ± 146.17	307.55 ± 121.68
Bn ₂ t	g/día	-18.22 ± 7.90	-15.89 ± 10.43	-3.65 ± 8.33
In. adec.	%	9.83 ± 32.62	25.95 ± 39.75	105.10 ± 47.50
FNT-α	pg/ml	30.63 ± 33.82	47.18 ± 43.74	10.66 ± 8.36

Significado de las abreviaturas: VO₂ = Consumo de oxígeno; CR no/p = Coeficiente respiratorio no proteico; HCO oxid = oxidación de hidratos de carbono; Lip oxid. = oxidación de lípidos; gasto = pérdida; aporte = ingreso; In. adec = índice de adecuación (aporte /gasto X 100); genet = gasto energético térmico porcentual (gasto energético medida/gasto energético térmico X 100); Prot oxid. = oxidación de proteínas; n₂t = nitrógeno total de orina de 24 hr; Bn₂t = balance de nitrógeno (n₂ ingerido - n₂ excretado); FNT-α Factor de Necrosis Tumoral-α.
 • Solamente un paciente recibió la alimentación en el período de estudio.

La utilización de sustratos energéticos también se modificó en los pacientes con sepsis; se observó que la utilización de los hidratos de carbono como fuente principal de energía fue significativamente más baja en el primero ($p < 0.0008$) y el séptimo días de la sepsis ($p < 0.01$), mientras que la oxidación de lípidos fue significativamente mayor en la primera ($p < 0.0003$) y la segunda etapas de sepsis ($p < 0.02$) con respecto grupo control. Por último, no se encontraron diferencias significativas en la oxidación de proteínas durante los períodos de sepsis con respecto al grupo control (Gráfica 1).

Gráfica 1. Utilización de los sustratos energéticos



En otro aspecto, al comparar el gasto energético de los dos períodos de la sepsis y el grupo control, no se encontraron diferencias significativas e inclusive este indicador fue muy similar en los grupos estudiados (Cuadro 3).

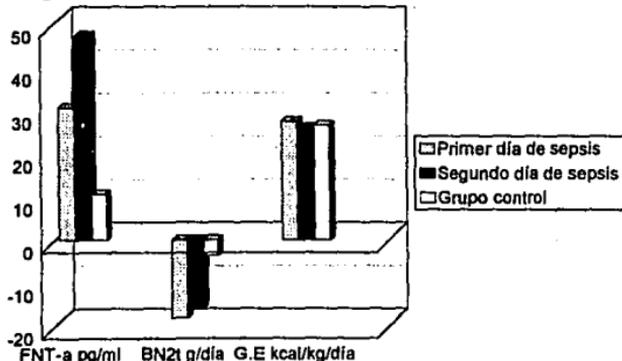
Por otro se encontró que el aporte energético fue mayor en el grupo control mostrando diferencias significativas con respecto al grupo séptico en la primera ($p < 0.005$) y segunda etapas ($p < 0.005$).

El índice de adecuación energética que resulta del aporte/gasto $\times 100$ y representa el porcentaje de la energía administrada también fue mayor en el grupo control y presentó diferencias significativas al compararse con las dos etapas de sepsis ($p < 0.005$).

En cuanto al índice de adecuación proteica que representa el porcentaje de la proteína administrada con respecto a la requerida fue mayor en el grupo control y fue significativamente diferente en las dos etapas de sepsis ($p < 0.005$).

El balance de nitrógeno se observó menos negativo en el grupo control, mientras que durante la primera etapa de sepsis este fue mas negativo; no obstante, durante la segunda etapa de sepsis también mostró diferencias significativas ($p < 0.001$ y $p < 0.005$ respectivamente) (Gráfica 2).

Gráfica 2. FNT-a e indicadores metabólicos

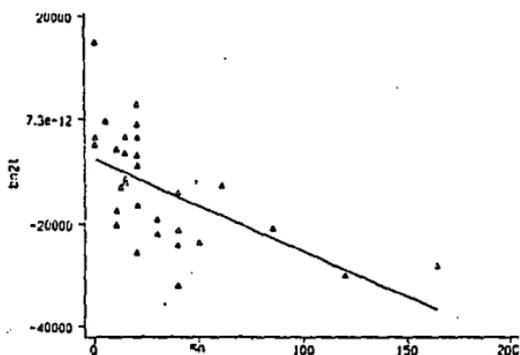


Un indicador trascendental para el estudio fue el FNT- α , la determinación de sus concentraciones estableció la presencia de esta citocina en el suero de todos los pacientes con sepsis, mientras que en tres de los nueve pacientes controles no se

detectó; sin embargo solo se observaron diferencias significativas entre el grupo séptico en su segunda etapa y el grupo control ($p < 0.002$) (Gráfica 2).

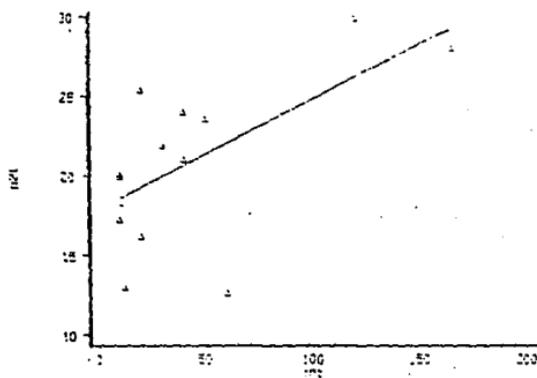
Los resultados del presente estudio mostraron una correlación inversa entre el balance de nitrógeno y las concentraciones séricas de FNT- α (Gráfica 3); además de la correlación directa entre el nitrógeno total de la orina de 24 hr (el cual representa las proteínas excretadas), y las concentraciones séricas del FNT- α , de los pacientes que no recibieron alimentación (Gráfica 4).

Gráfica 3. Correlación del FNT- α vs el balance de nitrógeno.



$R = -0.5798$, $p < 0.01$, $y = mx + b$, $y = -210X + (-178.21)$.

Gráfica 4. Correlación del FNT- α vs nitrógeno total de la orina de 24 hr.



$R = 0.6148, p < 0.05, y = (0.076)X + 17.84$

IX DISCUSION

Cuando se define un grupo de estudio durante la investigación clínica, es necesario contemplar los factores que pueden influir en los resultados; esto implica que deben ser considerados desde las características generales de los grupos (edad, sexo, peso, talla y diagnóstico), la variabilidad que existe entre individuos y el tratamiento médico al que se someten los enfermos por lo tanto es casi imposible manejar grupos homogéneos. Al respecto en el INNSZ, la población de los pacientes está constituida por sujetos con problemas orgánicos y metabólicos que comprometen su aspecto nutricional, sin embargo estos pueden ser de orígenes diversos.

En este trabajo se procuró delimitar al grupo en estudio de manera que al compararse con su grupo control mostraran características generales similares. Como resultado 20 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión para ambos grupos.

El grupo de pacientes sépticos estuvo constituido por 11 pacientes, de los cuales solamente 1 ingresó con el diagnóstico de sepsis, mientras que los demás desarrollaron la infección durante su estancia en el hospital; los agentes infecciosos que se detectaron en sus hemocultivos fueron de diversos tipos, lo que concuerda con el hecho de que la respuesta inflamatoria sistémica puede ser desarrollada por una gran cantidad de estímulos antigénicos. Sin embargo, debe hacerse hincapié en un paciente con hemocultivos negativos, el cual podría ser un ejemplo de la translocación bacteriana, ya que sus indicadores hemodinámicos permitieron clasificarlo en el grupo de sepsis.

Una vez que los grupos se establecieron, se estudiaron las alteraciones que sufren los pacientes en dos momentos de la sepsis; las mediciones evaluaron indicadores como el aspecto nutricional, el metabólico y la presencia de la citocina.

Indicadores Nutricios

El estado séptico repercute de manera directa sobre el estado nutricio del enfermo, esto puede ser valorado basándonos en algunos indicadores como las concentraciones de la albúmina sérica y la cuenta linfocitaria .

Se ha reportado que durante la enfermedad hay disminución de la síntesis proteica incluyendo la albúmina. En la medición secuencial de esta proteína durante los dos días de la sepsis y el grupo control se encontró que en el primer día, la albúmina estuvo más baja en comparación del segundo momento. La concentración más alta se determinó en el grupo control, sin embargo no alcanzó los niveles normales.

En general los resultados apoyan el hecho de que la albúmina está disminuida en el paciente con sepsis; sin embargo debe de considerarse que durante el primer período de sepsis los pacientes se encontraron en ayuno, en comparación del segundo período en el cual recibieron una baja cantidad de nutrientes, mientras que el grupo control consumió el total de sus requerimientos energéticos.

Lo anterior apoya la idea de que las concentraciones de la albúmina tuvieron mayor relación con el aporte nutricio, que con el estado de sepsis. Pero debe hacerse hincapié en que los estos pacientes se encontraban bajo los efectos de la resucitación hemodinámica, lo que involucra el suministro de líquidos; de esta manera la dilución afectaría sus valores reales.

Por otro lado los valores de la albúmina sérica menor a 3.5 g/dl y el valor de cuenta linfocitaria inferior a 1500 células/mm³ nos permitieron determinar el estado nutricio de los enfermos. de modo que los pacientes con sepsis se encontraron con una desnutrición de segundo grado, mientras que el grupo control la presentó de primer grado; como resultado se observó la disminución de la cuenta linfocitaria, que

se consideró secundaria al estado nutricional de los pacientes; debe considerarse que el estado séptico acelera la desnutrición.

Gasto energético

Un estudio previo realizado por Hardin, reportó que el gasto energético se incrementó en un 20% después de la administración de FNT- α recombinante (52). También en este trabajo el valor del gasto energético resultó más elevado en las dos etapas de sepsis con respecto a valor teórico; pero no se documentaron diferencias significativas al compararse con los controles. Consideramos que el significado de estos resultados deben de ser tomados con reserva ya que en primera instancia nos indicaría que no existe relación entre el FNT- α y el gasto energético.

En general las diferencias del gasto energético entre individuos es amplia y en nuestro estudio no se pudo medir el gasto de energía antes de la sepsis, para poder comparar el efecto del FNT- α .

Existen evidencias suficientes que apoyan el hecho que durante la sepsis hay aumento del índice metabólico como consecuencia de necesidades energéticas, lo que se corroboró en los pacientes sépticos; sin embargo, los pacientes controles también mostraron un gasto energético alto; al respecto proponemos que esto se debe a la cantidad de energía que recibieron, lo anterior está apoyado por el índice de adecuación energético (ver cuadro 3) que representó el 139% y que como sabemos durante el proceso de almacenaje y oxidación de los alimentos (acción dinámica específica de los alimentos) hay utilización de energía, además del reporte de Bursztein quien mencionó que al incrementar el aporte energético y sobre todo si se hace con hidratos de carbono, se obtiene un aumento del 20-30 % en el gasto energético (53).

Otro factor que pudo influir fueron las características propias del individuo. Un ejemplo de esto fue un paciente herido por arma de fuego y cuyo gasto energético fue muy alto al eliminar su valor el resultado para todo el grupo disminuiría de 1657 kcal a 1583 kcal.

Nosotros consideramos a la acción dinámica específica de los alimentos, como el factor que impidió encontrar las diferencias esperadas.

Coefficiente respiratorio y oxidación de sustratos

El coeficiente respiratorio, es un indicador que nos informa sobre el sustrato que se utiliza en un momento determinado; durante este trabajo se pudo observar que el CR n/p fue característico de la oxidación de lípidos e inclusive al hacer el cálculo de los sustratos no proteicos oxidados en la etapa de sepsis, se pudo corroborar que el sustrato más utilizado fueron los lípidos. De acuerdo a lo reportado en la literatura, suponemos que existe una relación estricta entre el CR y el FNT- α , pero en un estudio reciente no se observó ningún cambio al administrar la citocina en forma aguda (52).

Aparentemente las diferencias pueden depender de las concentraciones y tipo de exposición en que se encuentra la citocina, así pues cuando se expone de forma crónica y en bajas concentraciones la respuesta puede ser regulada por las hormonas del estrés (52).

Por otro lado, la disminución en la utilización de los hidratos de carbono puede deberse a la resistencia a la insulina, característico del el proceso séptico mediante el bloqueo de enzimas como la Piruvato Deshidrogenasa.

Balance de nitrógeno y catabolismo proteico

En este estudio el balance de nitrógeno nos permitió apreciar que al incrementarse el FNT- α , el balance se observó mas negativo; y fue menos negativo en el grupo control. El resultado señala al factor como un inductor del catabolismo proteico.

Sin embargo, al analizar los resultados nos pudimos percatar de que el balance de nitrógeno podría estar más influenciado por el aporte proteico, que por la citocina, ya que los pacientes en ayuno mostraron un balance mas negativo, mientras que al proporcionarle apoyo proteico el balance fue menos negativo. Para eliminar esta posibilidad se analizaron por separado los casos de los pacientes con sepsis y en ayuno; el resultado obtenido mostró una relación directa entre el nitrógeno excretado en la orina de 24 hr y las concentraciones del FNT- α , lo que representó un catabolismo proteico mas exacto.

Algunos modelos animales proponen los mecanismos por los cuales puede darse este fenómeno. Se ha reportado en modelos con ratas que al administrar FNT- α se indujo liberación de aminoácidos al medio en un proceso que es Na⁺ dependiente, sin embargo este mecanismo puede ser influenciado por glucocorticoides; esta ruta está caracterizada por la utilización hepática de los aminoácidos para la formación de glucosa (54).

Matsui por otro lado concluyó en un trabajo realizado con ratas recibiendo alimentación parenteral y con infusiones de FNT- α , que la citocina reduce la retención de nitrógeno y causa disfunción metabólica y multisistémica similares a los observados durante la sepsis clínica (55).

Actualmente se sabe que las citocinas como IL-1 y FNT- α estimulan la movilización de AA por mecanismos independientes. En un trabajo realizado con ratas, los resultados mostraron que el FNT- α induce la liberación de glucocorticoides; mientras que IL-1 no tiene el mismo efecto, por lo que actualmente se piensa que

ésta citocina utiliza una vía alterna para mediar la utilización de las proteínas periféricas (56).

Dado que las citocinas se consideran mediadores durante la respuesta infecciosa y que las hormonas del estrés pueden jugar un papel importante sobre el aspecto metabólico es probable que puedan actuar de forma combinada induciendo los trastornos característicos de la sepsis; además las primeras pueden influir sobre la producción de las segundas de forma directa.

Concentraciones séricas de FNT- α

El FNT- α ha sido implicado en la gravedad del paciente con sepsis principalmente por su capacidad de mediar la respuesta inflamatoria sistémica, sin embargo su efecto adverso puede tener relación con la incapacidad del organismo para destruir todos los agentes patógenos, por consiguiente la presencia constante del microorganismo o sus toxinas en el huésped mantienen activa la respuesta inminente que a la larga puede influir en el desarreglo homeostático ya que los factores producidos tienen un gran espectro de acción.

En este trabajo encontramos que las concentraciones séricas del FNT- α fueron mas elevadas en los pacientes sépticos, lo que concordó con el estudio realizado por Pinsky en 1992 (57).

También se observaron diferencias significativas entre la segunda etapa de sepsis y el grupo control, lo que marcó diferencias entre el grupo de los pacientes sépticos y el grupo control, principalmente durante la segunda etapa, con lo que se puede pensar que el FNT- α se incrementa durante todo el proceso séptico y durante este juega un papel importante en las alteraciones en varios niveles, sin embargo para apoyar esta idea sería necesario cuantificar al factor durante diferentes días a lo largo de proceso

infeccioso. Al respecto Boudouin también reportó cambios en los pacientes cirróticos infectados que disminuyeron conforme pasó el tiempo (58).

Debe enfatizarse que los dos pacientes que superaron el estado séptico presentaron concentraciones de la citocina detectables en el suero, pero menores que durante el estado séptico; esto nos permite pensar que la presencia de que la citocina en el organismo después de la sepsis puede ser benéfico para la restauración de los tejidos dañados. Bajo esta visión teológica podemos asumir que el efecto negativo del FNT- α sobre el paciente se manifiesta en combinación con otros factores como los agentes patógenos que originan la infección, otras citocinas, etc. Sin embargo esta suposición debe ser tomada con reserva ya que solo se midieron dos casos que superaron la sepsis.

Correlación entre el FNT- α sérico, gasto energético y catabolismo proteico.

La correlación entre el gasto energético, el catabolismo proteico y el FNT- α ha sido contradictoria; Jurkovich reportó que en pacientes con enfermedades críticas estos indicadores no correlacionaron; la citocina solo se vio incrementada en algunos casos y elevada marcadamente en pacientes graves (59).

Por otro lado en un trabajo realizado por Hardin, al administrar rFNT- α a humanos de forma exógena, las concentraciones de la citocina no correlacionaron con el gasto energético y no mostraron diferencias en los cuatro días de estudio (52).

Sin embargo las conclusiones las que se llega en ocasiones muestran *contrariedad* debido a la interpretación dada por los investigadores, quienes se olvidan de algunos aspectos como por ejemplo: el hecho de que la actividad biológica de las citocinas puede darse en concentraciones de picogramos, de forma autócrina y parácrina lo que obligan a considerar que aunque las concentraciones séricas en ocasiones no muestren diferencias estadísticamente significativas, estas sí pueden

influir sobre el metabolismo del enfermo. Aunado a lo anterior, la producción de la citocina en el foco de inflamación pueden ser mayor que la que se detecta en la sangre.

Por otro lado, dependiendo del tipo celular, la célula blanco y el medio ambiente en que la citocina actúa, esta puede tener una actividad positiva o negativa por lo que hasta ahora no se ha podido entender esta relación con la actividad biológica observable en los modelos clínicos o experimentales.

La detección de la citocina representa un problema,, ya que las variaciones en su cuantificación se pueden deber a varios factores:

- Las citocinas tienen una vida media corta en la circulación y el muestreo sanguíneo al azar que puede influir en su aparición.
- El FNT- α esta presente brevemente en los períodos iniciales de infección, por lo que las muestras tomadas una sola vez pueden presentar bajas concentraciones.
- Las citocinas puede ser producidas de manera parácrina o autócrina, por lo que las concentraciones séricas pueden no ser significativas dada la producción local en los tejidos y los órganos.
- Además de las diversas formas de FNT- α e IL-1 asociadas a las células, que pueden diferir de las formas presentes en circulación (60).

Debido a las características propias de las citocinas, se ha propuesto que la afinidad de los receptores para FNT- α pueden variar. Por un lado se ha observado que el receptor FNT-R1 está directamente ligado a la actividad citotóxica, antiviral, proliferación de fibroblatos, etc; mientras que el FNT-R2 se relaciona con la proliferación de timocitos y de Linfocitos T citotóxicos (61). También se ha propuesto la existencia de receptores para FNT- α solubles lo que implica que cuando la citocina esté en la circulación puede unirse al receptor, afectando las determinaciones por ELISA.

Para eliminar algunos de los factores que influyen en la determinación del factor considero que se debe determinar la influencia de los receptores sobre la presencia de la citocina, por lo que debe ser cuantificado.

Aunado a lo anterior una técnica como PCR podría dar solución al problema, ya que lo que se emplea en el análisis es mRNA que se extrae directamente de las células periféricas. Este RNA representa el mensaje de la citocina para la producción de un péptido o la proteína.

Con lo anterior se podrían obtener mejores resultados ya que se eliminarían algunos problemas del muestreo y de factores que pudiesen interferir en los resultados.

En cuanto el gasto energético durante un estudio posterior tal vez sería necesario el establecer criterios en cuanto al grupo control y ver la posibilidad de manejar sujetos sanos o pacientes con enfermedades específicas y con alimentación controlada.

Otro aspecto a considerar es que durante un proceso séptico puede estar mediado por más de una citocina, el consenso favorece la idea de que el FNT- α , IL-1 e IL-6 son los mensajeros que inician la respuesta durante la sepsis.

Al respecto algo muy interesante es la relación que existe durante la activación de monocitos; IL-1 y FNT- α inducen la aparición de IL-6, mientras que la liberación de IL-1 es mediada por FNT- α . Estas tres citocinas inducen efectos biológicos muy parecidos, por lo que hasta ahora no comprendemos de que forma se coordinan durante el estado de sepsis y cual es el fin de que las tres estén presentes.

Al respecto en un estudio realizado por Pinsky en pacientes con choque séptico se pudo observar diferentes patrones en la concentración de FNT- α y la IL-6 y que se comportaron de manera similar, mientras que IL-1 no mostró la misma tendencia (57).

Actualmente la terapia para la modulación de la producción del FNT- α se basa en la utilización de anticuerpos monoclonales anti-FNT y la administración de ácidos grasos de cadena media, y se ha visto mejoría en algunos indicadores clínicos del enfermo del enfermo.

No debemos olvidar que durante la respuesta inmune, las interacciones que se dan por diferentes componentes celulares y humorales del sistema, pueden influir sobre varios aspectos del organismo y afectar la sobrevida del paciente.

En este trabajo se mencionó la posible interacción que se da entre las citocinas y las hormonas del estrés, sin embargo en el "todo" del cuerpo humano simultáneamente hay miles de procesos que se coordinan en un estado normal y que durante un proceso patológico puede perderse.

Debemos destacar la necesidad de desarrollar técnicas que permitan cuantificar y observar los procesos sépticos en humanos "in vivo", sin olvidar el efecto de la respuesta inmune sobre la nutrición, que como se mencionó, afecta negativamente y que puede influir en la sobrevida.

Considero que este campo ha sido poco explorado, por lo que el entender los procesos relacionados con estas patologías representan un área de trabajo muy amplia y necesaria de estudiar.

X CONCLUSIONES

1. La elevación en las concentraciones séricas de FNT- α esta asociada de manera directa con el catabolismo proteico obtenido mediante el balance de nitrógeno.
2. La pobre correlación entre las concentraciones séricas de FNT- α y el gasto energético, sugiere que esta citocina no actúa necesariamente de manera directa, sino que puede mediar la producción de otras citocinas o factores que sean responsables directos de las alteraciones.
3. Las concentraciones del FNT- α se asocian con el cambio en la utilización de sustratos energéticos durante las diferentes etapas de La sepsis.

XI Bibliografía

1. Parker, M. M. & Parrillo, J. E. (1983): "Septic Shock: Hemodynamics and Pathogenesis. JAMA. 250: 3324.
2. Martin M. & Silverman H. (1992): "Gram- Negative Sepsis and the Adult Respiratory Distress Syndrome". Clin Infect Dis 14: 1213-28.
3. Wittmann D. (1990): "Intraabdominal Infection Introduction". World journal Surgery. 14: 145-147.
4. Parillo, J.(1990): Septic Shok in Humans. Annals of Internal Medicine. 113: 227.
5. Glauser, M.P: (1991): Septic Shock: Pathogenesis. The Lancet. 338: 732-735.
6. Napolitano, L.M. & Baker, C.C. (1992): Fact or Fancy. Advances in Trauma and Critical Care 7: 79-96.
7. Brathwaite C. E. M. et al.(1992): Bacteria Translocation Occurs in Humans After Traumatic Injury. Evidence Using Immunofluorescence. Abstract Presents in the Fifty Second Meeting of the American Association for the Surgery of Trauma, Sept.
8. More, F. A. et al.(1992): Gut Bacterial Translocation via the Portal Vein. J Trauma. 31 (suppl 5): 629-638.
9. Schirmer, W. J. & Schirmer, J.M., et al. (1987): Complement Activation in Peritonitis: Association with hepatic and renal perfision abnormalities. Am. Surg. 53: 683-687.
10. Schirmer, W. J. & Schirmer, J. M. (1987): Flow Redistribution in a Huperdynamic Small Animal Burn. Comparison to Patterns in Sepsis. J. Surg. Res. 53: 683-687.
11. Rink, R.D., et al. (1981): Effects of live E. Coli and Bacteroids Fragilis on Metabolism and Hepatic pO₂. Circ. Shock. 8: 601-611.
12. Fry, D.E., et al. (1979). Hepatic Cellular Hipoxia in Murine Peritonitis. Surgery. 85: 652-661.
13. Napolitano, L. M.(1993). Overview of multiple system organ failure. Posgraduate course. 17 th. Clinical Congress of Aspen. 1-10.
14. Cerra, F. B. (1988): Multiple Organ Failure Syndrome. Perspectives in Critical Care. 1: 1-30.
15. Cerra, F. B. (1988): Critical Care and Metabolism. Perspectives in Critical Care. 1: 165-166.
16. Vary, T. C. (1988): Clinical and Therapeutic Significance of Metabolic Patterns of Lactic Acidosis. Perspectives in Critical Care. 1: 85-132.
17. Scrivenugopal, K. S. (1990): Alterations in Activites of DNA Topoisomerase Enzymes and O6-Methylguanine-DNA-Methyltransferase in Rat Liver. Circ Shock. 32: 67-75.
18. Danner, R., et al. (1991): Endotoxemia in Human Septic Shock. CHEST. 99: 169-75.
19. Jones E. & Stuart D.: (1990). "The structure of Tumor Necrosis Factor (TNF), implications, for biological function". J. Cell. Sci. Suppl. 13: 11-18.

20. Bone, R. C. & MD. (1992).: Inhibitors of complement and neutrophils: A critical evaluation of their role in the treatment of sepsis. *Crit. Care Med.* 20: 891-898.
21. Cohen I.: (1988). "Lo propio, lo ajeno y la autoinmunidad". *Inv. Cien. Junio*:22-31
22. Beutler B. & Cerami A. (1988). "The history, properties, and biological effects of cachectin". *Am. Chem. Soc.* 27: 7575-7582.
23. Balkwill, F. R. & Burke F. (1989). *The Cytokine Network. Immunology Today.*
24. Spitzer, J. J. et al. (1988).: Alterations in Lipids and Carbohydrate Metabolism in Sepsis. *J Paren Ent Nut.* 12: 535-575.
25. Rombeau, C. (1992).: *Clinical Nutrition Enteral and Parenteral Tube Feeding.* 2a. Saunders. USA. pp 64.
26. Baker J. (1987).: "Nutritional Support in the Critically ill Patients: if, When, How, and What". *Crit Care Clin* 3: 97-113.
27. Kinney J. (1987).: "Nutrition in the Intensive Care Patient". *Crit Care Clin* 3: 1-10.
28. Alpers D. et al. (1990).: "Manual de Terapéutica Nutricional". Ed. Salvat. Barcelona, España. p 507.
29. Lloyd J. Old. (1988). "Tumor Necrosis Factor". *Sci Am.* 258: 41-49.
30. Vlassara H. et al: (1988). "Cachetin/TNF and IL-1 induced by glucose modified proteins: Role in normal remodeling". *Science* 240: 1546-1548.
31. Hames B.: (1988). "Molecular immunology". Ed IRL Press. New York, USA. pp 82.
32. Madrun T. et al: (1987). "Human Tumor Necrosis Factor potentials human interleukin-1 mediated rat pancreatic B cell cytotoxicity". *J Immunol* 139: 4077-4082.
33. Tovey M G. et al: (1988). "Genes for IFN-beta-2 (IL-6), Tumor Necrosis Factor and IL-1 are expressed at high levels in the organism of normal individuals". *J. Immunol.* 141: 3106-3110.
34. Hesse D.: (1988). "Cytokine appearance in human endotoxemia and primate bacteremia". *Sur Gyn Obst* 166: 147-152.
35. Lipsky P: (1987). "The role of Tumor Necrosis Factor-alfa (TNF-alfa) in human B cell proliferation and differentiation". *Fed Proc* 46:1345.
36. Tracey K. et al: (1988). "Cachetin/Tumor Necrosis Factor induces cachexia, anemia, and inflammation". *J Exp Med* 167: 1211-1227.
37. Fong Y. et al: (1988). "Cachetin/TNF: Macrophage protein that induces cachexia and shock". *J Paren Ent Nutr* 12: 72s.
38. Beisel W. (1980).: "Gluconeogenesis, Ureagenesis, and Ketogenesis During Sepsis". *J Paren Ent Nutr* 4: 247-285.
39. Tracey K. et al: (1992). "TNF and other cytokines in the metabolism of septic shock and cachexia". *Clin Nutr* 11: 1-11.
40. Tracey K. et al. (1988). "Cachetin mediates suppressed food intake and anemia during chronic administration". *Fed Proc* 46:1338.
41. Balkwill F. et al: (1987). "Evidence for Tumor Necrosis Factor/Cachectin production in cancer". *The Lancet* ii 8570: 1229-1232.

42. Jaco P.: (1991). "Evaluation of circulating Tumor Necrosis Factor in patients with gynecological malignancies. *Int J Cancer* 48: 375-378.
43. Waage A. : (1987). "Association between Tumor Necrosis Factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet*,i: 355-357.
44. Girardin E. et al. (1988).: "Tumor Necrosis Factor and Interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura". *N Engl J Med* 319:397-400.
45. Offner F. et al. (1990).: "Serum Tumor Necrosis Factor levels in patients with infectious disease and septic shock". *J Lab Clin Med* 116: 100-5.
46. Bone R. (1991): "Let's agree on terminology: Definitions of Sépsis". *Crit Care Med* 19: 973-976.
47. Bone R. (1991).: "The Pathogenesis of Sépsis". *Ann Int Med* 115: 457-469.
48. Bone R. et al. (1992).: "Definitions for Sepsis and Organ Failure". *Crit Care Med* 20: 724-726.
49. Debets J. et al. (1989).: "Plasma tumor necrosis factor and mortality in critically ill septic patients". *Crit Care Med* 17: 489-494.
50. Young M. J., Bresnitz E. A., Stom B. L. (1983): "Samples size for interpreting negative clinical studies". *Ann Int Med* 99: 248-251.
51. Simonson D. & DeFronzo R. (1990).: "Indirect Calorimetry: Methodological and Interpretative Problems". *Am Physiol Soc* 268: E399-E412.
52. Hardin T. and Koeller J. (1993).: "Nutritional Parameters Observed During 28-Day Infusion of Recombinant Human Tumor Necrosis Factor- α ". *JPN* 17: 541-545.
53. Bursztein S. **The Theoretical Framework**. Indirect Calorimetry and Nutrition. Williams and Wilkins. Baltimore, USA. 1989. pp 43-61.
54. Pacitti A. and Yoshifumi I. (1993). "Tumor Necrosis Factor Stimulates Amino Acid Transport in Plasma Membrane Vesicles from Rat Liver. *J Clin Invest* 91: 474-483.
55. Matsui J. and Cameron R. (1993). Nutritional, Hepatic, and Metabolic Effects of Cachectin/Tumor Necrosis factor in Rats receiving Total Parenteral Nutrition. *Gastroenterology* 104: 235-243.
56. Zamir O. and Hasselgren P. (1993). Effect of Tumor Necrosis Factor or Interleukin-1 on Muscle Amino Acid Uptake and the role of Glucocorticoids. *Sur Gynec Obs* 177: 27- 32.
57. Pinsky M. and Vincent J. (1993): "Serum Cytokine Levels in Human Septic Shock. Relation to Multiple-System Organ Failure and Mortality. *CHEST* 103: 565-575.
58. Baudouin, B. (1993) "Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-6 plasma levels in infected cirrotic patients. *Gastroenterology* 104: 1492-1497.
59. Jurkovich, G. (1992). "Circulating cytokines as mediators of the hipermetabolic response to injury. 16 th. Clinicals congress abstracts. *JPEN*. suppl 1, 16: 325.
60. Croft P. (1993). Cytokines and Immune Function. *Posgraduate Couse*. 17 th Clinical Congress of ASPEN: 13-14.
61. Tartaglia L. and Goeddel D. (1992). "Two TNF receptors". *Immunology Today* 13: 151-153.

XII ANEXOS

Anexo I

Niveles séricos de FNT-a encontrados en diversos estudios.

Diagnóstico	Muestreo	Niv. Norm. FNT-a	Niv.en Enf. de FNT-a	Referen.
Voluntarios (inyección de bacterias)	4	0.034 ng/ml	10.034-20.5 ng/ml	34
Diversos Cánceres	95/171	0.9 ng/ml	10.9 - 40.0 ng/ml	41
Remoción de Cáncer	38	"	0.9 - 4.0 ng/ml	42
Enfermed. Menigococ.	79	"	0.002-27.0 ng/ml	43
Sepsis y Lesiones Purpúreas	55	"	0.15 - >1.5 ng/ml	44
Shock Séptico no desarroll.	26	"	0.005ng/ml	45
Episodio de Shock Séptico	34	"	0.008-0.917ng/ml	45

Anexo II

Definiciones Operacionales para el trabajo de investigación

Para las siguientes definiciones se han tomado como referencia las publicaciones de Bone (47, 48 y 49), en las cuales se basa la UTI:

Bacteremia: Cultivos sanguíneos positivos.

Sepsis: Evidencia clínica sugestiva de infección, más signos de una respuesta sistémica a la infección (todo lo siguiente):

- Taquipnea respiración > a 20 respiraciones/minuto (de tal forma que el paciente es mecánicamente ventilado con suministro > a 10 l/min).
- Taquicardia (velocidad cardíaca > a 90 latidos/minuto).
- Hipertermia o hipotermia (central o rectal > de 38.4 grados C. ó < a 35.6 grados C.).

Síndrome Séptico: Diagnóstico clínico de Sepsis, más evidencia de alterada perfusión de órganos (uno o mas de los siguientes datos):

- PaO₂/FIO₂ inferior a 280 (en ausencia de otra enfermedad pulmonar o cardiovascular).
- Niveles de Lactato elevados en plasma (venas o arterias).
- Oliguria (producción total de orina, inferior de 0.5 ml/Kg de peso corporal por hora, medido con catéter colocado en la vejiga).
- Alteraciones secundarias en el estado mental.

Shock Séptico Temprano: Diagnóstico clínico de Síndrome Séptico, más:

- Hipotensión (presión sistólica < a 90 mm de Hg o 40 mm de Hg abajo de la presión basal) respondiendo a terapias convencionales (administración de fluidos intravenosos o intervención farmacológica).

Shock Séptico Refractorio: Diagnóstico clínico de Síndrome Séptico, mas:

- Hipotensión refractaria con duración > a 1 hr a pesar de la administración de volúmenes adecuados para resucitación (equivalente por lo menos a 500 ml de solución salina normal) requiriendo vasopresores o dosis > de 6 microgramos de dopamina / Kg / min) (25 y 26).

Falla multiorgánica: La extensión de la disfunción a otros órganos en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (con infección documentada), puede variar de paciente a paciente, y en un mismo paciente con el tiempo. El término de Falla Multiorgánica fue propuesto para indicar la gravedad y la naturaleza dinámica de este desorden.

Las siguientes definiciones operacionales se basan en los criterios actuales aplicados en el Departamento de Terapia intensiva y el Departamento de Nutriología Clínica para determinar cuando el paciente ha salido del estado Séptico:

- Hemocultivo negativo o sin foco evidente
- Sin fiebre ni hipotermia
- Sin Taquicardia
- Sin Taquipnea
- Estado hemodinámico normal (todos los indicadores con valores normales).

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

ANEXO III

CUADRO 1. Datos generales de los sujetos estudiados.

Grupo	Sujeto	Sexo	Edad Años	Diagnóstico Clínico	Microbiológico
Sepsis	JST	M	53	Pancreatitis	Negativo
	JLM	M	34	Colitis	<u>Ps. aeruginosa</u>
	RGG	M	56	Sepsis	<u>Pseudomona</u>
	ZGM	F	32	Neumonía	Gram negativa
	SM	F	39	Pop. fistula	<u>E. coli</u>
	JV	M	31	Pop. perf. ciego	<u>Enterococcus</u>
	MGJ	M	60	CHPN + hepat. "C"	<u>E. coli</u>
	JAG	M	29	Pancreatitis necr.	<u>Corynebacterium</u>
	FRS	F	29	Hepatectomía	<u>Ps. aeruginosa</u>
	LHC	M	23	D.M. + Cetoacidosis	<u>Candida albicans</u>
	RCJ	M	23	D.M.	<u>S. epidermidis</u>
	Grupo control	JST	M	53	Pancreatitis
JAG		M	29	Pancreatitis necr.	Negativo
DNV		F	22	Intestino oorto	Negativo
MRG		M	25	Herido por arma	Negativo
RLG		M	57	Cierre de colost.	Negativo
EMM		M	60	Pop. fistula	Negativo
RVA		M	30	Pop. suglura	Negativo
MAC		M	43	Colectomía	Negativo
NGR		F	34	Pop. quiste ovar.	Negativo

Cuadro 2. Indicadores nutricios de los sujetos en estudio.

Grupo	Talla m	Peso kg	Peso%	Albumina g/dl	P. total g/dl	Leucocitos No/mm ³	Linfocitos No/mm ³
Sepais 1	1.86	87.5	1.09	1.6	4.5	7630	410
	1.64	52	0.84	1.4	3.3	7640	680
	1.75	67.5	0.95	2.0	5.2	10000	700
	1.60	60	1.09	2.3	4.6	20200	600
	1.60	60	1.09	2.2	4.4	6500	400
	1.75	78	1.1	2.2	4.5	7000	800
	1.70	60	0.9	2.1	5.0	28400	1800
	1.70	63	0.94	2.7	4.9	35100	-
	1.49	50	1.04	2.5	5.1	15500	800
	1.66	70	1.1	2.6	4.7	7200	800
	1.75	60	0.85	1.7	5.2	17900	600
Media	1.68±0.09	64.36±10	0.99±0.1	2.11±0.41	4.67±0.54	14824±9744	759±394
Sepais 2	1.86	87.5	1.09	3.3	6.7	12460	870
	1.64	52	0.84	1.4	3.3	16320	630
	1.75	67.5	0.95	2.0	5.2	12600	500
	1.60	60	1.09	2.3	4.6	17500	800
	1.60	60	1.09	2.2	4.4	7600	700
	1.75	78	1.1	2.2	4.5	7700	200
	1.70	60	0.9	2.1	5.0	22600	1000
	1.70	63	0.94	2.7	4.9	28800	-
	1.49	50	1.04	2.5	5.1	14000	1600
	1.66	70	1.1	2.6	4.7	7300	600
	1.75	60	0.85	1.7	5.2	7600	500
Media	1.68±0.09	64.36±10	0.99±0.1	2.43±0.52	5.27±0.7	14043±6938	740±375
Grupo control	1.86	87.5	1.09	4.2	7.8	10600	1050
	1.70	63	0.94	-	-	12600	1500
	1.65	49.5	0.84	3.6	7.1	6500	910
	1.75	52	0.73	2.4	7.3	10020	2710
	1.63	55	0.90	3.4	5.9	12000	2000
	1.57	86.3	1.52	2.7	6.5	-	700
	1.65	57	0.91	2.6	6.2	7000	700
	1.66	64	1.00	2.3	5.0	13510	970
	1.60	61	1.1	3.9	6.1	5500	1200
	Media	1.67±0.8	63.92±13	1.00±0.22	3.13±0.72	6.48±0.89	9716±3030

Cuadro 3 A. Indicadores metabólicos de los sujetos en estudio.

Grupo	VO ₂ ml/kg/min	C.R.	Gasto energético kcal/kg/día	Oxid. HCO mg/kg/día	Oxid. lip mg/kg/min	Oxid. prot. mg/kg/día	
Sepsis 1	4.11	0.83	28.43	1.59	0.91	1.14	
	4.23	0.64	29.65	0	1.19	2.00	
	3.97	0.81	22.4	0.73	0.56	1.63	
	2.55	0.71	15.41	0.02	1.36	0.94	
	3.85	0.83	23.80	1.29	0.73	1.44	
	3.84	0.69	37	0	2.06	1.66	
	4.7	0.73	31.41	0.37	1.83	0.91	
	5.41	0.69	37	0	2.06	1.5	
	5.76	0.67	44.94	0	2.29	1.40	
	4.27	0.72	27.5	0.19	1.75	1.23	
	3.95	0.76	17.78	0.62	1.17	1.24	
	Media	4.28±0.73	0.73±0.06	27.37±8.42	0.43±0.56	1.36±0.55	1.37±0.32
	Sepsis 2	3.6	1.04	25.42	2.59	0	1.63
4.73		0.78	29.15	0.72	0.8	2.49	
3.82		0.80	22.62	0.75	0.63	1.44	
2.8		0.76	17.70	0.52	0.98	0.50	
4.0		0.80	24.81	1.42	1.26	0.44	
4.03		0.69	24.21	0	1.31	1.55	
3.83		0.84	19.9	1.2	0.62	1.70	
4.64		0.68	31.31	0	1.69	1.44	
5.28		0.76	38.58	0.83	1.55	0.78	
4.62		0.82	31.84	1.26	0.83	2.09	
3.50		0.74	22.38	0.55	1.04	1.09	
Media		4.07±0.6	0.79±0.09	25.98±5.65	0.89±0.72	0.98±0.47	1.37±0.63
Control		3.61	1.00	28.43	2.8	0	1.43
	3.73	0.83	28.15	1.34	0.76	1.22	
	3.77	0.84	25.73	1.33	0.66	1.53	
	6.07	1.01	43.17	4.81	0	2.34	
	3.89	0.93	25.27	2.93	0.38	0.6	
	2.95	0.8	20.37	0.82	0.73	0.93	
	4.21	0.91	29.07	2.39	0.43	1.51	
	3.56	0.84	24.37	1.01	0.58	1.69	
	2.62	0.76	17.56	0.43	0.82	0.71	
Media	3.80±0.9	0.88±0.08	26.50±7.15	1.98±1.38	0.48±0.31	1.32±0.53	

Cuadro 3 B. Indicadores metabólicos de los sujetos en estudio.

Grupo	Aporte energético		Aporte proteico		Ind. adecuación		Nitrógeno total	
	kcal/día	kcal/kg/día	mg/día	mg/kg/día	energética	proteica	mg/día	mg/kg/día
Sepsis 1	1872	21.39	142000	1622.85	75.24	108.19	23030	263.32
	548	10.46	0	0	35.27	0	24000	461.53
	490	7.25	0	0	32.40	0	25405	376.37
	450	7.25	0	0	48.64	0	13000	266.66
	476	7.93	0	0	33.31	0	20090	334.83
	568	7.28	0	0	31.29	0	29860	382.82
	467.2	7.78	0	0	25.18	0	12600	210
	389	6.17	0	0	16.68	0	21870	347.14
	251	5.02	0	0	11.17	0	16200	324
	1716	24.51	0	0	89.14	0	19940	284.85
	216	3.08	0	0	20.24	0	17240	287.33
Media	676±564	9.85±6.76	12909±42814	147±489	38.05±24	9.83±32	20294	317±75
Sepsis 2	2754	31.47	150000	1714	123.77	114.28	32870	374.65
	2318	44.54	68000	1307.69	152.80	87.17	29900	576
	622.5	9.22	8800	130.37	40.76	13.03	22500	333.33
	415.6	6.92	1200	20	39.13	1.33	7030	117.16
	465	7.75	3100	51.66	31.22	3.44	6212	103.53
	368	4.71	0	0	19.48	0	28000	358.97
	426	7.1	0	0	35.67	0	23560	392.66
	336	5.33	0	0	17.02	0	21030	333.80
	985	19.7	35000	700	53.85	46.66	9000	180
	905	12.92	12000	171.42	40.60	11.42	33740	482
	314	5.23	7400	123.33	23.39	9.22	15100	251.66
Media	900±844	14.08±12	25954±46071	383±598	52.52±44	25.95±39	20812	318±146
Control	2480	28.34	140000	1600	112.6	106.66	28920	330.51
	2833	44.96	131000	2079.36	162.44	138.62	17850	283.33
	1832	37.01	85000	1717.17	143.79	114.47	16990	343.22
	2582	49.65	100000	1923.07	115.01	128.2	28090	540.19
	3326	60.47	145000	2636.36	239.28	175.75	8310	151.09
	2544	29.47	85000	984.93	144.7	65.66	18500	214.36
	2168	38.03	102000	1789.47	130.83	119.29	19900	349.12
	1868	29.18	85000	328.12	119.74	88.54	25000	390.62
	789	12.93	8000	131.14	73.25	8.74	10100	165.57
Media	2269±725	36.64±13	97888±41365	1576±712	139.02±45	105±47	19295	307±121

Cuadro 3 C. Indicadores metabólicos de los sujetos en estudio.

Grupo	Balace de n ₂ T mg/día	G.energético kcal/día	Teórico kcal/kg/día	G. Energético kcal/día	G. Energético %	FNT-α pg/ml
Sepsis 1	- 310	1841.1	21.04	2488	1.25	5
	- 24000	1371.64	26.37	1542	1.12	40
	- 25405	1490.75	22.08	1512	1.01	20
	- 13000	1375.24	22.92	925	0.67	12
	- 20090	1342.51	22.37	1429	1.06	10
	- 29860	1804.5	23.13	1815	1.00	120
	- 12600	1355.51	22.25	1855	1.38	60
	- 21870	1586.78	25.18	2331	1.47	30
	- 18200	1273.29	26.46	2247	1.76	20
	- 19940	1704.33	24.34	1925	1.12	10
	- 17240	1611.9	26.86	1607	0.66	10
	Media	- 18223±7902	1738±502	23.81±1.92	1521±200	1.14±0.33
Sepsis 2	- 880	1841.1	21.04	2225	1.2	20
	- 19020	1371.64	26.37	1516	1.1	30
	- 20642	1490.75	22.08	1527	1.02	85
	- 6838	1375.24	22.92	1062	0.77	20
	- 5718	1342.51	22.37	1469	1.1	10
	- 28000	1804.5	23.13	1689	1.04	164
	- 22560	1355.51	22.25	1194	0.89	50
	- 21030	1586.78	25.18	1973	1.24	40
	- 3400	1273.29	25.46	1829	1.43	20
	- 31820	1704.33	24.34	2229	1.30	40
	- 13916	1611.9	26.86	1343	0.83	40
	Media	- 15892±10434	1681±395	23.81±1.92	1521±200	1.08±0.20
Control	- 6520	1841.1	21.04	2211	1.2	14
	2990	1586.78	25.18	1744	1.09	20
	- 3390	1330.83	26.88	1274	0.95	14
	- 12090	1486.35	26.62	2245	1.5	14
	14890	1252.71	22.77	1390	1.1	0
	- 4900	1632.71	18.91	1750	1.07	0
	- 3580	1473	25.84	1657	1.12	0
	- 11400	1486.34	23.22	1560	1.04	14
- 8520	1375.46	22.54	1077	0.78	20	
Media	- 3651±8330	1657±392	23.68±3.02	1496±175	1.09±0.19	10.66±8

ANEXO IV

Cuadro I. Factores de conversión standar para proteínas, grasas e hidratos de carbono metabolizados en el cuerpo.

Parámetros	Proteína	Grasa	Glucosa
Litros de O ₂ /g	0.965	2.019	0.746
Litros de CO ₂ /g	0.781	1.427	0.746
Coefficiente respiratorio	0.809	0.707	1.000

Cuadro II. Analisis de la Oxidación de mezclas de hidratos de carbono y grasas.

RQ	Porcentaje total de O ₂ consumido.		Calorías por Litro.	
	HCO (2)	Grasas (3)	O ₂ (4)	CO ₂ (5)
0.707	0	100	4.686	6.629
0.71	1.02	99.0	4.690	6.605
0.72	4.44	95.6	4.702	6.533
0.73	7.85	92.2	4.714	6.459
0.74	11.3	88.7	4.727	6.388
0.75	14.7	85.3	4.739	6.320
0.76	18.1	81.9	4.751	6.252
0.77	21.5	78.5	4.764	6.186
0.78	24.9	75.1	4.776	6.122
0.79	28.3	71.7	4.788	6.062
0.8	31.7	68.3	4.801	6.002
0.81	35.2	64.8	4.813	5.942
0.82	38.6	61.4	4.825	5.883
0.83	42.0	58.0	4.838	5.829
0.84	45.4	54.6	4.850	5.775
0.85	48.8	51.2	4.862	5.722
0.86	52.2	47.8	4.875	5.668
0.87	55.6	44.4	4.887	5.616
0.88	59.0	41.0	4.899	5.566
0.89	62.5	37.5	4.911	5.518
0.9	65.9	34.1	4.924	5.471
0.91	69.3	30.7	4.936	5.423
0.92	72.7	27.3	4.948	5.378
0.93	76.1	23.9	4.961	5.333

0.94	79.5	20.5	4.973	5.288
0.95	82.9	17.1	4.985	5.243
0.96	86.3	13.7	4.998	5.202
0.97	89.8	10.2	5.010	5.163
0.98	93.2	6.83	5.022	5.124
0.99	96.6	3.41	5.035	5.085
1.00	100.0	0	5.047	5.047

OBTENCION DE COCIENTE RESPIRATORIO NO PROTEICO A PARTIR DE LOS VALORES DE NITROGENO TOTAL URINARIO, VO₂ Y VCO₂.

1.- A partir del nitrógeno total urinario de 24 h, se procede a atribuir la cantidad de nitrógeno por minuto y se multiplica por el factor de 6.25 para convertir el nitrógeno en proteínas/min.

2.- A continuación los gramos de proteína/minuto se multiplican por los factores correspondientes a VO₂ y VCO₂ debajo de la columna de proteínas (Cuadro I). El valor obtenido representa el VO₂ y VCO₂ proteicos.

3.- Obtengo la cantidad de volúmenes de gases/min totales.

4.- Resto el volumen de gases proteicos al volumen total de gases y obtengo los gases no proteicos.

5.- Divido el CO₂/O₂ no proteicos y obtengo el Coeficiente Respiratorio No Proteico (CRnp).

6.- Localizo en el cuadro II en la columna 1 el CRnp obtenido en 5 y en las columnas 2 y 3 obtengo el porcentaje de VO₂ correspondiente a hidratos de carbono y grasas a partir del VO₂ no proteico.

7.- Atribuyo la energía correspondiente a la cantidad de VO₂ para hidratos de carbono y lípidos multiplicando los volúmenes de gases respectivos por el factor que le corresponde en la columna 4.

8.- Por último se divide el resultado de 7 entre 4 para hidratos de carbono y entre 9 para grasas con el fin de obtener los gramos oxidados y después se dividieron entre 1000 para obtener los mg de sustratos oxidados por minuto.

ANEXO V

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

CARTA DE CONSENTIMIENTO A PARTICIPAR EN EL ESTUDIO: "CONCENTRACION SERICA DE FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (FNT- α) EN PACIENTES CON SEPSIS. EFECTO SOBRE EL CATABOLISMO PROTEICO Y EL GASTO ENERGETICO".

YO: _____ FAMILIAR DE
_____ HE SIDO INFORMADO DE LOS OBJETIVOS Y
PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO: CONCENTRACION SERICA DE FACTOR DE
NECROSIS TUMORAL (TNF- α) EN PACIENTES CON SEPSIS. EFECTO SOBRE EL
CATABOLISMO PROTEICO Y EL GASTO ENERGETICO" Y HE DECIDIDO PARTICIPAR
EN EL.

SE ME HA ACLARADO QUE LA PARTICIPACION DE MI PACIENTE EN EL ESTUDIO
ES TOTALMENTE VOLUNTARIA Y QUE NO ES NECESARIA PARA EL DIAGNOSTICO
(O TRATAMIENTO) DEL PROBLEMA QUE LO HA TRAIIDO A ESTA INSTITUCION.

SE ME HAN EXPLICADO LAS PRUEBAS Y PROCEDIMIENTOS QUE SE VAN A
REALIZAR; ASI COMO LAS MOLESTIAS E INCONVENIENTES QUE PUEDEN OCURRIR
DURANTE EL ESTUDIO. DEL MISMO MODO, SE ME HA INFORMADO DE LOS
POSIBLES BENEFICIOS QUE SE PUEDEN OBTENER EN EL ESTUDIO.

ADEMAS SE ME HA ASEGURADO QUE LAS PRUEBAS A REALIZAR NO AFECTARAN
LA EVOLUCION CLINICA DE MI FAMILIAR.

EN EL MOMENTO QUE DESEE PODRE SUSPENDER MI PARTICIPACION, SIN QUE
AFECTE EN NADA LA ATENCION MEDICA QUE RECIBO EN ESTA INSTITUCION.

CUALQUIER DUDA O PREGUNTA QUE TENGA ACERCA DE MI PARTICIPACION EN
EL ESTUDIO O DE LOS EFECTOS QUE NOTE DURANTE EL MISMO SERA
CONSULTADA CON EL DR. ALBERTO PASQUETTI EN EL DEPARTAMENTO DE
NUTRIOLOGIA CLINICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR
ZUBIRAN.

FECHA: _____
NOMBRE, PARENTESCO Y FIRMA DEL FAMILIAR:

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO:

DIRECCION: