

Hospital Pediátrico Docente de Centro Habana

Alteraciones metabólicas asociadas a la sepsis. Proteínas, lípidos y carbohidratos

Dra. Vivian R. Mena Miranda,¹ Dra. Isabel V. Hidalgo Acosta,² Dra. Bárbara Fernández de la Paz,³ Dra. Ana Bárbara Navarro Sombert⁴ y Dra. Aida Roque Piñón⁵

RESUMEN

Para garantizar la función vital orgánica normalmente ofrecida por la absorción dietética es necesario disponer de un sustrato energético adecuado para mantener la homeostasis. Cuando los ingresos dietéticos no son adecuados, el organismo acude a fuentes alternativas de obtención de energía dadas por la gluconeogénesis, lipólisis y cetogénesis. A la interrupción de estas fuentes provisionales de sustratos de energía se asocia la sepsis. Se altera durante la sepsis la función de la vía glucolítica, cuya integridad es necesaria para utilizar adecuadamente la glucosa en la obtención de energía. Todas estas anomalías, unidas a las interrupciones de la maquinaria productora de energía intracelular (enzimas glucolíticas, gluconeogénesis y mitocondria) producen una reducción del adenosintrifosfato intracelular, cuestión que socava todas las funciones consumidoras de energía celular, incluyendo la formación de sustratos energéticos (gluconeogénesis fallida), producción antioxidante y homeostasis del calcio. Asimismo se conoce que el aumento de los niveles de calcio intracelular activa vías enzimáticas potencialmente destructivas, las cuales disminuyen más la función celular y logran provocar la muerte a este nivel. Puede así desempeñar la acumulación de calcio intracelular un importante rol en el progreso de la sepsis temprana a una disfunción múltiple de órganos, la causa más frecuente de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos.

Palabras clave: Sepsis, energía celular, metabolismo aerobio, metabolismo anaerobio, mitocondria.

La investigación de los mecanismos de la respuesta inflamatoria sistémica ante una infección ha experimentado un desarrollo evidente durante los últimos años. Gracias a los avances tecnológicos que han permitido incursionar en el enrevesado conocimiento sobre esta entidad, se ha logrado profundizar en el saber de su fisiopatología y evidenciado, de este modo, los daños reversibles o no que pueden producir en el organismo la presencia de sepsis y disfunción multiorgánica, los cuales en no pocas ocasiones observamos en nuestras

unidades de cuidados intensivos y que incluso cuestan la vida a nuestros pequeños pacientes.¹

El endotelio, calificado por algunos autores como el “maestro de la circulación sanguínea”, desempeña un papel fundamental en la homeostasis fisiológica, pues resulta el actor principal de la respuesta inflamatoria. Es considerado un filtro pasivo y la barrera que garantiza el balance de las presiones oncótica e hidrostática a través de su pared, al regular el paso de fluidos, nutrientes, desechos metabólicos, gases y células del sistema inmunitario. A lo largo de este se expresa un gran número de ectoproteasas (proteínas peptídicas) que se exponen al torrente sanguíneo y modulan la actividad de un gran y variado número de péptidos con funciones autocrinas, paracrinas y endocrinas. Constituye también una fuente importante de prostaglandinas que contribuyen a la acción de los prostanoides *in situ* y a distancia.²

La incidencia de malnutrición en los pacientes hospitalizados muchas veces se subestima, sin embargo, numerosos estudios han demostrado la relación entre malnutrición y morbilidad y mortalidad en las poblaciones hospitalarias. Al mismo tiempo, el ayuno, el estrés y la enfermedad también son condiciones que representan un riesgo vital. La malnutrición puede estar inducida por una ingesta insuficiente de nutrientes, pérdidas excesivas de estos o el aumento no compensado de las necesidades metabólicas. Sin embargo, mediante un soporte nutricional adecuado es posible prevenir o tratar la malnutrición y sus consecuencias.

El ayuno y el estrés tienen efectos diferentes sobre el organismo humano. Mientras que el ayuno lleva al organismo a una conservación de los depósitos energéticos disponibles al reducir de este modo las pérdidas de nitrógeno y de proteínas; el metabolismo del estrés, así como determinados estados patológicos, conduce a un aumento significativo del gasto energético como consecuencia de un estado catabólico.

El principal objetivo del aporte nutricional es reducir la morbilidad y mortalidad que están asociadas habitualmente a las situaciones de ayuno y estrés.³ En condiciones de estrés se activa el sistema inmunológico y, según las características y magnitud de su respuesta, puede proteger, restaurar o dañar el organismo. El sistema inmunológico tiene un rol importante en esta respuesta, en la que el agresor, el huésped y el medio ambiente son los protagonistas.

La comunicación intercelular genera la respuesta celular responsable de los cambios inevitables de actitud a ese nivel y afecta fundamentalmente a las células diana, dando lugar a fenómenos visibles como la activación de fosfolipasa A2, amplificación de producción de citoquinas, inducción de síntesis de óxido nítrico, expresión de moléculas de adhesión, activación del sistema de complementos y de la coagulación, peroxidación lipídica, activación del sistema de bradiquinina e inducción de apoptosis (proceso de muerte celular programada, donde por intercomunicación celular se produce destrucción bacteriana) y necrosis (proceso de inflamación y destrucción celular). Al romperse el equilibrio entre apoptosis y necrosis durante la sepsis, ocurren tormentas citoquinales y se forman, en las primeras 40 horas, radicales libres y enzimas proteolíticas. Las principales manifestaciones del paciente séptico resultan: lesión endotelial, miocardiopatía, encefalopatía, nefropatía,

estado de hipercatabolia e hipercoagulabilidad. O sea, el paciente séptico presenta un trastorno grave en la utilización de los sustratos.⁴⁻⁸

CONSECUENCIAS METABÓLICAS

Carbohidratos

La glucosa es el carbohidrato más importante que participa en el metabolismo. Es la fuente de energía obligada para el cerebro, la médula ósea y el eritrocito, y constituye además, el combustible para el tejido muscular, el hígado, el corazón, los riñones y el tejido intestinal. Tiene un valor calórico de 4 kcal/g y se almacena en forma de glucógeno principalmente en el hígado y el tejido muscular.

Mecanismos fisiológicos aseguran una exacta correspondencia entre la captación de glucosa por los tejidos y su concentración en el torrente sanguíneo.

Durante el ayuno, la producción endógena de glucosa sustituye a la captada y catabolizada por los tejidos dependientes de glucosa. La glucogenolisis en el hígado y la gluconeogénesis en hígado y riñón constituyen los dos procesos principales de producción de glucosa.³

La sepsis presupone la existencia de procesos metabólicos disímiles que pudieran resumirse en un estado hipercatabólico inicial, caracterizado por alta demanda de sustratos y daños en la extracción celular (temprano) y un estado hipocatabólico (avanzado), determinado por hipoglicemia, fallo de gluconeogénesis hepática y agotamiento proteico. ¿Se deben estas alteraciones a dificultades de perfusión ó a disfunciones metabólicas?

En circunstancias normales las enzimas intracelulares convierten la glucosa en dióxido de carbono, agua y fosfatos de alta energía (adenosintrifosfato - ATP), y ocurre la reducción de equivalentes como el dinucleótido de adenilflavina (FADH₂) y el dinucleótido de nicotinamida-adenina reducido (NADH₂), que en presencia de oxígeno y ante citocromos mitocondriales se reducen formando grandes cantidades de ATP y agua.

En condiciones anaerobias se acumulan los productos intermedios de la glucosa y disminuye la formación de ATP a partir de cada molécula de glucosa, ya que al no existir el oxígeno, el piruvato y el NADH₂ se convierten en lactato y dinucleótido de nicotinamida-adenina (NAD). Este lactato se torna disponible para el metabolismo anaerobio de la glucosa y produce más ATP. Podemos así ver que resulta beneficiosa la formación de lactato, la cual permite la glucólisis anaerobia sin los efectos de la acumulación de piruvato. De este modo se explica por qué los niveles de lactato se asocian en ocasiones con la disfunción multiorgánica (DMO).^{9,10}

La homeostasis de la glucosa es anormal durante la sepsis. En etapas tempranas de esta se registra normo o hiperglicemia incluso cuando existe un marcado aumento de la insulina circulante y de las hormonas contrarreguladoras inducidas por la sepsis, como el glucagón y las catecolaminas.

La insulina es la principal hormona que inhibe la gluconeogénesis y aunque la concentración de glucosa en sangre es regulada dentro de unos estrechos límites, su tasa de captación y oxidación en los tejidos, puede variar considerablemente. Es esta una hormona potentemente anabólica y estimula la síntesis proteica en el músculo, de modo tal que la administración de insulina exógena estimula la retención a nivel muscular, lo cual demuestra que las calorías no proteicas aportadas por los carbohidratos pueden contribuir a la hipoglicemia. Se ha demostrado que el incremento del TNF α puede causar resistencia a la insulina a nivel del músculo esquelético por la inhibición del sustrato receptor de insulina 1 y 2 por la activación de la fosfatidilinositol 3 quinasa.^{3,11}

El hígado es el órgano más importante en la eliminación de las sobrecargas de glucosa y en la conversión de gran parte de ésta en glucógeno. La masa muscular ejerce gran influencia sobre la tasa global de utilización de la glucosa, la cual puede variar enormemente dependiendo de la intensidad de la actividad física.

La gluconeogénesis es la formación de glucosa a partir de precursores no carbohidratados. Este proceso se compone de una compleja secuencia de reacciones y puede originarse a partir de varios precursores como lactato, glicerol y aminoácidos. El lactato es un precursor importante de la glucosa en el ser humano y en ocasiones constituye el precursor gluconeogénico primario. Al derivarse el lactato de la glucosa plasmática en la glucogenolisis, la síntesis de glucosa a partir de este producto es una reacción cíclica. Cuando se necesita energía, el glucógeno presente en el hígado y el tejido muscular se moviliza rápidamente y desempeña un papel clave en la regulación de la glicemia en ayunas. La síntesis de glucógeno se encuentra bajo control hormonal y el control de la glucosa, estimulada por el exceso de glucosa en sangre.³

El metabolismo oxidativo de la glucosa y los ácidos grasos, provee del ATP necesario para la función fisiológica, la cual incluye la síntesis proteica. Debemos, por tanto, suministrar al paciente séptico o críticamente enfermo, el soporte nutricional adecuado para mantener el equilibrio entre el sustrato y su uso metabólico, lo que junto a una suficiente y adecuada perfusión garantizará la mejor acción de la terapéutica aplicada y controlará los desórdenes metabólicos que se desencadenan.^{9,10,12}

Igualmente, se observa en esta etapa la inhibición enzimática de elementos que intervienen en la glucólisis como la glucoquinasa (catalizador del primer paso de la vía glucolítica) y la piruvatodeshidrogenasa (PVH) y piruvatoquinasa que intervienen en la conversión del piruvato en acetilCoA. Al inhibirse la piruvatodeshidrogenasa, se suprime la formación del acetilCoA, único productor glucolítico necesario para la producción eficiente de ATP aerobio. La inhibición de esta enzima se produce cuando se reducen sus niveles de forma alarmante durante la sepsis. La piruvatoquinasa disminuye por una reducción de su producción a nivel de transcripción proteica.

La fosforilación que ocurre en el hígado y que está relacionada con la producción de lipopolisacáridos y TNF α , incrementa la actividad de la oxidonítricosintetasa. La disminución de la actividad de la musculatura ideal, pudiera verse atenuada por la intervención del factor Kappa B, lo cual contribuiría a mejorar la estabilidad hemodinámica y las funciones de las hormonas mencionadas, y aliviar así las alteraciones enzimáticas

asociadas a la respuesta inflamatoria.¹³⁻¹⁵ Además de la reducción de las enzimas mencionadas existe una hiperglicemia y aumento de los niveles séricos de lactato y piruvato.

En condiciones de hipoxia la lactodeshidrogenasa (LDH) convierte el piruvato en lactatopiruvato, condición que se reduce en proporción durante la sepsis, cuando se acumulan grandes cantidades de piruvato y lactato por lo que se usa una menor proporción de lactato para la formación de energía oxidativa mitocondrial a favor de la glucogénesis hepática.¹⁰ Cuando son insuficientes los glucocorticoides y la insulina requeridos para activar el sistema proteolítico de proteozoma, se desencadena la proteólisis muscular y la acidosis que se observan durante la sepsis.¹⁶ La lactacidemia en la sepsis, por lo tanto, puede ser la expresión de hipoxia tisular, de defectos enzimáticos intracelulares o de ambas cosas y tiene utilidad limitada para la detección de hipoxia tisular en el paciente séptico. Las causas del incremento de lactato y piruvato pudieran resumirse en: hipoperfusión e hipoxia, inhibición de enzimas glucolíticas, disminución del aclaramiento hepático de lactato y cuerpos cetónicos e imposibilidad del citocromo mitocondrial de utilizar oxígeno y NADH eficientemente. El sistema proteína G / adenilato-ciclasa representa un sistema hormonal mediador que contribuye a la aparición de hipoglicemia durante los estadios tardíos de la sepsis.¹⁷

EL paciente críticamente enfermo exhibe respuestas metabólicas y endocrinas bien definidas ante un agente agresor: el hipermetabolismo, caracterizado por el aumento de los requerimientos energéticos, proteólisis acelerada y lipólisis. Este fenómeno que ocurre en la fase aguda se acompaña también de hiperglicemia, típicamente asociada a una reacción cardiovascular hiperdinámica, aumento del consumo de oxígeno, de la temperatura corporal y la disminución de las resistencias vasculares periféricas.¹⁸

Proteínas

Sólo las proteínas musculares pueden considerarse como una reserva potencial de energía en caso de privación calórica. Estas no entran intactas al organismo, sino que una vez degradadas deben sintetizarse nuevamente a partir de aminoácidos libres. Los aminoácidos del torrente sanguíneo son captados rápidamente por los tejidos donde, junto con los aminoácidos obtenidos de la degradación endógena de proteínas, forman el *pool* de aminoácidos libres. Este mantiene un tamaño relativamente constante y un incremento de flujo de salida (aumento de síntesis, excreción o catabolismo proteico) que debe compensarse con el aumento de la entrada de aminoácidos de fuentes dietéticas o de la degradación de proteínas.

Los aminoácidos del *pool* pueden seguir dos vías metabólicas diferentes, una anabólica y otra catabólica. En la vía anabólica se sintetizan proteínas específicas mientras que en la catabólica los aminoácidos pueden someterse a interacciones metabólicas como la transaminación (transfieren un grupo amino), la descarboxilación o la desaminación. En el organismo no existen reservas de proteínas viscerales, por lo cual es uso de proteínas como aporte energético acarrea consecuencias negativas sobre distintas funciones; sólo el compartimiento muscular puede permitirse ese lujo. Así y todo, las proteínas sólo pueden

utilizarse limitadamente, por lo tanto el organismo debe reducir la gluconeogénesis y la excreción urinaria de nitrógeno, y obtener la energía a partir de la utilización de grasas y la producción de cuerpos cetónicos a medida que progresa el tiempo de ayuno.

El catabolismo de los aminoácidos consta de una reacción de transaminación en la cual se separa el grupo amino, el residuo de carbono, o bien se oxida a CO₂ o se utiliza en el hígado como sustrato para la gluconeogénesis. Estos grupos amino, como resultado del catabolismo proteico, se transportan del músculo al hígado mediante la alanina, se produce urea a nivel hepático y vuelve a la periferia en forma de glucosa sintetizada a partir del residuo de carbono. En las vísceras y en otros órganos, las tasas de recambio proteico son varias veces superiores a las del tejido muscular.

En estados de traumatismo y estrés se observan dos alteraciones importantes respecto a la insulina, hormona que representa también un papel importante en la homeostasis aminoácida y proteica. Estas alteraciones son la supresión de su secreción mediada por catecolaminas y la resistencia a la insulina con la consiguiente liberación de aminoácidos de los músculos esqueléticos para la gluconeogénesis además de la disminución de la utilización de glucosa por los tejidos dependientes de insulina.

Para definir y concretar las necesidades de proteínas es necesario comprender el metabolismo de las proteínas y hacer una estimación cuantitativa del recambio proteico diario mediante la determinación de las tasas de renovación de algunas proteínas susceptibles de medición como las proteínas plasmáticas, musculares y de la secreción digestiva.³

El paciente séptico tiene un aporte calórico insuficiente por ser la sepsis un estado altamente catabólico. Los depósitos de glucógeno se agotan rápidamente y la demanda energética se suple entonces con la conversión de la glutamina que se encuentra fundamentalmente en la alanina muscular, ciclo de la urea y epitelio transintestinal, al ser este aminoácido indispensable para mantener la integridad de la mucosa intestinal.

La glutamina es el aminoácido más abundante en el organismo. Constituye un aminoácido glucogénico natural que puede ser sintetizado por una amplia variedad de tejidos ricos en glutotaminosintetasa. Promueve la síntesis proteica muscular y es considerado el mejor combustible celular incluyendo enterocitos, reticulocitos, linfoblastos y fibroblastos. En situaciones clínicas como trauma y sepsis, sus concentraciones tisulares disminuyen, lo cual trae consigo consecuencias fatales para el organismo, como son el desequilibrio de la síntesis proteica y el rompimiento de función de barrera del tracto gastrointestinal. La administración de este aminoácido pudiera ser, por lo tanto, de gran valor terapéutico en condiciones como las ya mencionadas.^{12,19,20}

La alanina se deriva fundamentalmente del músculo esquelético. Esta se convierte en glucosa con la intervención de enzimas gluconeogénicas. Se ha demostrado que el transporte de L-arginina en hepatocitos de ratas se encuentra también dañado durante las etapas tempranas de la sepsis. El incremento de arginina puede contribuir a incrementar la producción de óxido nítrico en el hepatocito durante la sepsis.^{12,13}

Las alteraciones en el metabolismo de la glutamina desempeñan una función fundamental en el progreso de la sepsis a la DMO. Ello afecta la integridad de la mucosa intestinal que se atrofia, se produce una mala absorción de nutrientes y la pérdida de función de barrera que en condiciones normales tiene el intestino delgado. Esta situación se asocia al fenómeno de traslocación bacteriana y el consiguiente paso de bacterias gramnegativas y endotoxinas del intestino a la circulación sistémica. De perpetuarse estas condiciones y desencadenarse la cascada inflamatoria a diferentes niveles, se produce el daño multiorgánico en pacientes con reservas disminuidas. Se aconseja, por tanto, la nutrición de preferencia de estos pacientes con fórmulas enterales ricas en glutamina para evitar este fenómeno.^{10,12,20}

Al verse inhibido el metabolismo de la glutamina intracelular en la sepsis, se inhiben también las enzimas gluconeogénicas como la glutaminasa (convierte glutamina en aspartato) y el fosfoenol piruvato carboxiquinasa (PEPCK), lo cual inhibe el metabolismo de la glutamina. Este daño de la principal vía de la glucogénesis y de la gluconeogénesis hepática se manifiesta en hipoglicemia y acumulación de aminoácidos circulantes. Se plantea que el fallo de la gluconeogénesis en el paciente séptico es un evento preterminal.

La sepsis es una complicación frecuente del paciente críticamente enfermo y su incidencia va en aumento.⁷ Cada día se introduce por ello nuevos marcadores cuya monitorización puede contribuir a la evaluación y prevención de las consecuencias inmunológicas de la sepsis severa. Es el caso de la proteína 70, que es un protector de linfocitos encontrado en sangre periférica de pacientes con sepsis¹⁴ y el lipopolisacárido junto a proteínas (LPS-B), que es una proteína de la fase aguda que se une al lipopolisacárido (LPS) y que tiene también una función importante en la defensa del huésped. A través de este elemento se monitorizan cambios y reacciones ocurridos durante la fase aguda de la sepsis.¹⁵

Lípidos

La respuesta al daño incluye la disminución del apetito y del ingreso de nutrientes y una movilización aguda de la energía almacenada (glucosa y grasas) pero la imposibilidad para su uso adecuado. En daños muy severos y sepsis se puede desarrollar la disfunción multiorgánica (DMO) en dependencia de la condición inmunológica y fisiológica que muestre el paciente. La pérdida de integridad del tracto gastrointestinal es de gran importancia en este proceso.

Un estudio prospectivo realizado recientemente,¹⁹ muestra como se encuentra la vellosidad intestinal en 10 pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), en cuyo suero se detectó la presencia de proteínas unidas a ácidos grasos intestinales (*intestinal fatty acid binding protein* - iFABP). Este resultó un indicador muy sensible y específico de los daños de la mucosa intestinal ocasionados por sepsis, DMO, síndrome de dificultad respiratoria, trauma, etc. Dichas proteínas fueron encontradas en la mayoría de los pacientes con SRIS, lo cual sugiere que estas afectaciones subclínicas de la mucosa intestinal son un componente frecuente del SRIS. Cuando se detectaron las iFABP, particularmente en el suero, el pronóstico de los pacientes fue peor, incluso en quienes no

tenían SRIS, lo cual indica que la presencia de iFABP puede predecir, de forma independiente y significativa, el empeoramiento de los pacientes en estado crítico.

La homeostasis lipídica depende, en condiciones normales, del equilibrio entre los estímulos anabólicos (insulina) y los catabólicos (catecolaminas y glucagón). Durante la sepsis se produce temporalmente un predominio catabólico que implica la degradación de lípidos en ácidos grasos libres, que son a su vez los precursores de los cuerpos cetónicos hepáticos y el combustible principal para las células consumidoras de glucógeno. En la evolución de la sepsis y de la inanición nutricional que la acompaña, existe una disminución del consumo de glucosa y de aminoácidos, por lo que resultan los lípidos la principal fuente energética. Se inhibe también la oxidación de la glucosa por la alteración del metabolismo lipídico.

A este nivel metabólico se produce un daño en el transporte intracelular de ácidos grasos libres de cadena larga hacia la mitocondria. Esta acumulación da lugar a una inhibición del complejo piruvato deshidrogenada (PDH), lo cual produce acidosis intracelular y acumulación del lactato y piruvato e inhibe la entrada de NADH a la mitocondria por la influencia del malato aspartato. Este cambio del estado intracelular puede contribuir más a la alteración de la gluconeogénesis hepática, además de que la fosforilación no acoplada provoca la disminución de la concentración de fosfato intracelular de alta energía. Ello altera aún más la gluconeogénesis hepática y disminuye así la carga energética hepática.

Además de los eventos ya señalados, durante la sepsis se altera la cetogénesis (fuente combustible importante de las células periféricas durante la inanición), lo cual ocurre como consecuencia de los aumentos de insulina y lactato y el predominio de lipogénesis sobre cetogénesis. En un estudio nutricional realizado en 1999, se demostró que del total de energía consumida por un paciente, hasta el 3 % puede ser de ácidos grasos esenciales. En un futuro la investigación aplicada a la práctica clínica debe encaminarse hacia la emisión de un suplemento dietético con ácidos poliinsaturados.²⁰ Se demostró que la administración de ácidos grasos de cadena larga en los pacientes sépticos con falla respiratoria se asocia a cambios significativos en el consumo de oxígeno en comparación con la administración de ácidos grasos de cadena media. La proporción fue de 1:1 y resultó preferible lo último.¹⁸

Tanto la leptina como la interleucina 6 (IL-6) son secretados en exceso durante las enfermedades críticas agudas como la sepsis. Producida por los adipositos, la leptina inhibe el apetito, estimula el sistema nervioso simpático y reduce por tanto la masa adiposa. Este estímulo repercute sobre las proteínas de la fase aguda del hígado y participa en el control de la inflamación.¹⁹

Durante la sepsis disminuye la actividad de la lipasa lipoproteica. Esta enzima es la responsable de la conversión de triglicéridos en ácidos grasos de cadena larga en las células periféricas. Al disminuir la utilización de estos ácidos grasos y aumentar la síntesis de lípidos hepáticos, baja la circulación de ácidos grasos de cadena larga.

La acumulación de ácidos grasos de cadena larga induce la inhibición de la glucólisis, gluconeogénesis, cetogénesis y daña la fosforilación oxidativa. Por tanto las alteraciones inducidas por sepsis en el metabolismo celular se caracterizan por la interrupción de

múltiples vías críticas y necesarias para el uso eficiente de los lípidos, a partir de los cuales se producen fosfatos de alta energía. En cuanto al metabolismo lipídico, se observan durante la sepsis hiperlipidemia, hiperglicemia e hiperlactacidemia.

Calcio

Función de la homeostasis cálcica alterada y su repercusión metabólica en el paciente séptico

El calcio constituye una señal intracelular importante en la regulación de numerosas funciones celulares. Por ejemplo, el calcio intracelular influye en la glucólisis y fosforilación oxidativa, al activar enzimas citosólicas y mitocondriales clave. Los cambios locales de este electrolito desempeñan una función de palanca en la producción de energía mitocondrial (ATP).

Es regulado en circunstancias normales por tres mecanismos principales:

- Los canales de calcio situados en la membrana plasmática permiten a este ión moverse junto a su gradiente de concentración. Normalmente los niveles de calcio exceden los del citosol, lo cual favorece la entrada de éste a la célula. Dichos aumentos del calcio se asocian al incremento de la actividad metabólica de la célula.
- Secuestro mitocondrial de calcio: ocurre a nivel del retículo endoplásmico y en menor grado por medio de la calmodulina.
- Bomba ATPasa intercambiadora Ca-Na. El calcio puede ser bombeado activamente en contra de un gradiente de concentración de las membranas mitocondriales y citosólicas por medio de bombas ATPasa intercambiadores de Ca-Na.

Cada mecanismo contribuye a la homeostasis de forma variable e influenciada por muchas señales intracelulares (inositol, trifosfato cíclico de guanosina, ácido araquidónico, caféina y otros).

Durante la sepsis se aprecian cambios considerables en la homeostasis del calcio, que conllevan sin dudas a alteraciones de la función celular. A pesar de que los mecanismos aún no son bien conocidos, se ha visto que la administración de LPS provoca la acumulación precoz de calcio en el citosol. Al relacionar esto con la liberación de calcio almacenado como reserva celular, se inhiben las bombas ATPasa de membrana y los canales de calcio, y da como resultado el incremento de la actividad metabólica celular (aumenta de utilización de ATP). Cuando estos mecanismos se inhiben, las alteraciones del intercambio de Na-Ca se asocian a la disminución de la síntesis aerobia, por lo que las células dependen cada vez más de la producción de energía anaerobia. Se acumulan, entonces, NADH y lactato dentro de la célula y se reduce el pH intracelular. Esto último influye en las alteraciones metabólicas inducidas por sepsis como resultado de la inhibición de la gluconeogénesis y ureogénesis.

Las alteraciones de la homeostasis del calcio mediada por LPS pueden participar en una serie de hechos que producen lesión celular irreversible. Los efectos metabólicos ya

mencionados asocian el LPS con la activación de células inflamatorias sistémicas dependientes de calcio.

La sepsis provoca por esta vía -activación de neutrófilos-, una alteración todavía más marcada de la homeostasis del calcio: la liberación de peróxido de hidrógeno que se convierte en radicales hidroxilo a nivel celular. Estos últimos inhiben las bombas ATPasa y causan una lesión directa sobre las membranas celulares, las alteran y aumentan su permeabilidad para este ión.

El aumento descontrolado del Ca activa las proteasas, endonucleasas y fosfolipasas. Las proteasas activan la oxidasa xantina y ello contribuye a aumentar la producción de radicales libres y la permeabilidad de la membrana al calcio. También se afecta la fosforilación oxidativa, que al alterarse produce el aumento de los ácidos grasos intracelulares, la depleción de cardiolipina mitocondrial y el aumento del ácido araquidónico. Esta situación media el no acoplamiento de fosforilación oxidativa, que a su vez se asocia con más producción de radicales libres y la alteración en la producción de antioxidantes pudiendo producirse disfunción y muerte celular.

La procalcitonina es un propéptico de la calcitonina de origen desconocido no detectable en el plasma de individuos sanos. Es un nuevo y potente indicador para la detección de infecciones bacterianas, micóticas y protozoarias, no así de las infecciones virales. Su incremento rápido y significativo en pacientes sépticos, incluso por *Aspergillus*, fue demostrado recientemente en estudios realizados que establecieron su valor pronóstico para las infecciones sistémicas, superior incluso a la de otros parámetros investigados.³⁰ Por otra parte, se demostró la expresión de procalcitonina en sangre periférica a nivel de células mononucleares y su modulación por el lipopolisacárido y otras citoquinas asociadas a la cascada inflamatoria.¹⁰ Se demostró, además, su valor pronóstico en el curso de *shock* séptico, lo cual hace que su valí a no sea sólo diagnóstica, sino que resulta muy útil durante el curso clínico de la enfermedad.^{13,14,16} Es posible determinar además si el SRIS es o no de causa bacteriana.

La inhibición del flujo de calcio y de la síntesis de ácido araquidónico (PGE₂) en las células mayores del sistema fagocítico monocítico puede explicar la habilidad ya reportada de este lantánido para prevenir la mortalidad por endotoxemia.¹⁸

Para garantizar la función vital orgánica, normalmente ofrecida por la absorción dietética, es necesario disponer del sustrato energético adecuado para mantener la homeostasis. Cuando los ingresos dietéticos no son adecuados el organismo acude a fuentes alternativas de obtención de energía, dadas por la gluconeogénesis, lipólisis y cetogénesis. La sepsis se asocia a la interrupción de estas fuentes provisionales de energía.

Se altera durante la sepsis la función de la vía glucolítica, cuya integridad es necesaria para utilizar adecuadamente la glucosa en la obtención de energía. Todas estas anomalías unidas a las interrupciones de la maquinaria productora de energía intracelular (enzimas glucolíticas, gluconeogénesis y mitocondria) producen una reducción del ATP intracelular, cuestión que socava todas las funciones consumidoras de energía celular inclusive la formación de sustratos energéticos (gluconeogénesis fallida), producción antioxidante y

homeostasis del calcio. Asimismo se conoce que el aumento de los niveles de calcio intracelular activa vías enzimáticas potencialmente destructivas que disminuyen, todavía más, la función celular y pueden llegar a provocar la muerte a este nivel. De esta forma, la acumulación de calcio intracelular puede desempeñar un importante rol en el proceso de la sepsis temprana a una DMO, la causa más frecuente de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos.

Conclusiones

- El paciente séptico presenta serias dificultades en la utilización de los sustratos energéticos.
- El metabolismo de glucosa, lípidos y proteínas sufre serios e importantes daños durante la sepsis, lo cual unido a las alteraciones en la función de la homeostasis cálcica conlleva a graves consecuencias clínicas y metabólicas.
- La nutrición adecuada del paciente séptico constituye un pilar fundamental de su evolución clínica.

METABOLIC DISORDERS ASSOCIATED WITH SEPSIS. PROTEINS, LIPIDS AND CARBOHYDRATES

To guarantee the organic vital function normally offered by diet absorption it is necessary to have an adequate energy substrate to maintain homeostasis. When diet is not appropriate, the organism resorts to alternative sources to obtain energy given by glyconeogenesis, lipolysis and cetogenesis. Sepsis is associated with the interruption of these provisional sources of energy substrates. The function of the glucolytic pathway, whose integrity is necessary to adequately use glucose in the obtention of energy is affected during sepsis. All these anomalies together with the interruptions of the intracellular energy-producing machine (glucolytic enzymes, glyconeogenesis and mitochondrion) bring about a reduction of intracellular triphosphate adenosine that undermines all the cellular energy-consuming functions, including the formation of energy substrates (failed glyconeogenesis), the antioxidant production and the calcium homeostasis. Likewise, it is known that the increase of the levels of intracellular calcium activates potentially destructive enzymatic pathways, which reduce even more the cellular function and manage to cause death at this level. Thus, the accumulation of intracellular calcium may play an important role in the progression of early sepsis to a multiple organ failure, the most frequent cause of mortality at the intensive care units.

Key words: Sepsis, cellular energy, aerobic metabolism, anaerobic metabolism, mitochondrion.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Velásquez JC. Principales protagonistas de la respuesta inflamatoria a la infección. *Rev Cubana de Pediatr.* 1998; 70(2):84-91.
2. González LD, Ortiz SL, González GA. Infección nosocomial en una unidad de cuidados críticos oncológicos. *Rev Asoc Mex Crít Ter Int.* 2001;15(4):117-20.
3. Ahuja SR, Karande S, Kulkarni MV, Tendolkar U. *Candida tropicalis* meningitis in a young infant. *Indian J Pediatr.* 2003; 70(11):925-7.
4. Benzing T, Branders R, Sellin L, Schermer B, Leeker S, Walz G, *et al.* Upregulation of RGS7 may contribute to tumor necrosis factor-induced changes in central nervous function. *Nat Med.*1999;5(8):913-18.
5. Girou E, Brun-Buisson C, Taille S, Lemaire F, Brochard L. Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA* 2003; 290(22):2985-91.
6. Hardy KJ, Hawkey PM, Gao F, Oppenheim BA. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in the critically ill. *BR J Anaesth.* 2004; 92(1):121-30.
7. Cleveland JL, Cardo DM. Occupational exposures to human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus: risk, prevention, and management. *Dent Clin North Am.* 2003;47(4):681-96.
8. Renou P. The infectious diseases emerging in the twenty-first century. *Presse Med.*2003;32(37 Pt 1):1766-70.
9. Campbell IT. Limitations of nutrient intake. The effect of stressors: trauma, sepsis and multiple organ failure. *Eur J Clin-Nutr.*1999;53 Suppl 1:S143-7.
10. Wolfe RR. Sepsis as a modulator of adaptation to low and high fat intakes. *Eur J Clin Nutr.*1999;53 Suppl 1:S136-42.
11. Pilvinis V, Stirbiene I. Ventilator associated pneumonia: risk factors, diagnosis, treatment and prevention. *Medicina (Kaunas).* 2003;39(11):1057-64.
12. Grizard J, Dardevet D, Balage M, Larbaud D, Sinaud S, Savary I, *et al.* Insulin action on skeletal muscle protein metabolism during catabolic states. *Reprud Nutr.* 39(1):61-74.
13. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(11):685-702.
14. Lodato RF, Khan-AR, Zembowics MJ, Weisbrodt Pressleg TA, Li YF, Lodato JA. Roles of 1 and TNF in the decreased ideal muscle contractility induced by lipopolisacride. *Am J Physiol* 1999;376:6P.
15. Kovachich JC, Boyle EeMJr, Morgan EN, Cauty TGJr, Farr AL, Caps MT, *et al.* Inhibition of the transcriptional activator protein nuclear factor Kappa B prevents hemodynamic inestability associated with the whole-body SRIS. *J Thorac Cardiovas Sug.* 1999;118(1):154-62.
16. Reina Ferragut C, Lopez Herce J. Mechanical ventilation in pediatrics(III). Weaning, complications and others types of ventilation. Complications of mechanical ventilation. *An Pediatric (Barc).* 2003;59(2):160-5.
17. Olde Daminok Sw, de Blaauw I, Deutz NE , Soeters PB. Efects *in vivo* of decreased plasma and intracellular muscle glutamine concentration of whole-body and hindquarter protein Kinetics in rats. *Clin Sei Colch.* 1999;96(6):639-46.
18. Hwang Tl, Yang JT, Lou YT. Arginine-nitric oxide pathway in plasma membrane of rat hepatocytes during early and late sepsis. *Crit Care Med* 1999;27(1);25-6.

19. Gollin G, Zieg PM, Cohn Sm, Lieberman JM, Marks WH. Intestinal mucosal injury in critically ill surgical patients: preliminary observations. *Am Surg.* 1999;65(1):19-21.
20. Endo S, Kasai T, Inada K. Evaluation of procalcitonin levels in patients with systemic Inflammatory response syndrome as the diagnosis of infection and severity of illness. *KanansenshogakuZasshi.* 1999; 73(3):197-204.

Recibido: 13 de mayo de 2005. Aprobado: 17 de junio de 2005.

Dra. Vivian Mena Miranda. Calle 15 #1209 entre 18 y 20. Municipio Plaza, Ciudad de La Habana. Correo electrónico:: vmena@infomed.sld.cu

¹Especialista de II Grado en Pediatría, Terapia Intensiva y Emergencia. Profesora Auxiliar de la Facultad "Calixto García".

²Especialista de I Grado en Pediatría. Diplomado en Terapia Intensiva.

³Especialista de I Grado en Pediatría. Diplomado en Terapia Intensiva.

⁴Especialista de I Grado en Pediatría. Diplomado en Terapia Intensiva.

⁵Especialista de I Grado en Pediatría. Diplomado en Terapia Intensiva.

Rev Cubana Pediatr 2005;77(2)