

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen **11**
Volume

Número **3**
Number




Julio-Septiembre **2003**
July-September

Artículo:




Recambio proteínico en sepsis

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com



Artículo de revisión

Recambio proteínico en sepsis

Myrella Leticia Casas Robles,* Alberto Zúñiga Rivera,* Alberto Pasquetti Ceccatelli,* Guillermo Meléndez Mier*

* Departamento de Nutriología Clínica,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y de Nutrición "Salvador Zubirán".

Correspondencia:
Myrella Leticia Casas Robles
Vasco de Quiroga 15
C.P. 14000 Tlalpan.
México, D.F. México.
Teléfono 5573 1200, Ext. 2193 y 2234.
Correo electrónico:
myrellacasas@hotmail.com.mx

Fecha de recepción: 04-Abril-2003
Fecha de aceptación: 03-Noviembre-2003

Abreviaturas:
Aminoácidos de cadena ramificada (AACR),
alimentación parenteral total (APT), proteínas
corporales totales (PCT).

Resumen

La sepsis, como resultado de la agresión externa y la respuesta a ella, conlleva alteraciones metabólicas que implican aumento del recambio de glucosa, e incremento de gluconeogénesis. El catabolismo del músculo durante la sepsis es consecuencia tanto de estimulación de proteólisis como de inhibición de la síntesis de proteínas, mediadas por interacción hormonal (insulina, factor de crecimiento tipo insulina, glucocorticoides) y de citocinas (factor de necrosis tumoral, interleucina-1) además por deficiencia de sustratos. Todo ello produce pérdida de proteínas corporales mayor de 0.5 g/kg/día. Las terapias actuales están enfocadas a reducir el catabolismo proteínico muscular y promover el aumento de la masa magra, para lo que se han utilizado infusiones de insulina, hormona del crecimiento, factor de crecimiento tipo insulina, bloqueadores de proteasomas, glutamina y bloqueadores de factor de necrosis tumoral.

Palabras clave: Sepsis, proteína, catabolismo proteínico.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2003: 11(3)Julio-Septiembre. 136-141.

Abstract

As a result of injury sepsis carries a number of metabolic alterations, mainly increased glucose turnover and gluconeogenesis. Beside substrate deficiency, muscle catabolism during sepsis is a consequence of both, increased proteolysis and inhibition of protein synthesis, due to hormonal mediation (Insulin, Insulin-like Growth Factor, glucocorticoids) and cytokine action (tumor necrosis factor, interleukine-1). All this causes a loss of body protein greater than 0.5 g/kg/d. Current therapy is aimed to lower muscle protein catabolism and to promote increases in lean body mass. Insulin, insulin-like Growth Factor, proteasome inhibitors, glutamine and tumor necrosis factor blockers have been used with these purposes.

Key words: Sepsis, proteins, protein catabolism.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2003: 11(3)Julio-Septiembre. 136-141.

RESPUESTA METABÓLICA DURANTE LA SEPSIS

El síndrome de sepsis produce una serie de alteraciones neuroendocrinas, que inician casi inmediatamente en las células del huésped que interactúa con una agresión externa, y su magnitud se relaciona tanto con la extensión de la agresión como con la respuesta inmunológica y hormonal del huésped.^{1,2} Las alteraciones metabólicas se caracterizan por balance de nitrógeno negativo, aumento de la concentración de glucosa sanguínea, incremento de la producción de glucosa endógena, alteraciones en los niveles de insulina y resistencia a la insulina¹ (Figura 1).

Otra característica de la sepsis es el hiperinsulinismo, sus consecuencias metabólicas son: inhibición del flujo de ácidos grasos libres del tejido adiposo, aumento en la liberación de L-alanina y glutamina para gluconeogéne-

sis hepática y aumento en el flujo de aminoácidos al músculo y otros tejidos periféricos, sin embargo, este último efecto no se da en el hiperinsulinismo asociados a sepsis, probablemente por el aumento en la demanda de estos aminoácidos para gluconeogénesis.³

RECAMBIO PROTEÍNICO Y METABOLISMO DEL NITRÓGENO

Síntesis

Durante la sepsis se requiere una gran producción de proteínas, que incluyen inmunoglobulinas, factores antimicrobianos tales como interferón, lisosima, transferrina y lactoferrina, componentes de la coagulación, complemento, sistema de cininas, fibronectina y reactantes de fase aguda

que incluyen glucoproteína alfa-1-ácida, haptoglobulina, ceruloplasmina, fibrinógeno, componentes del sistema de complemento y proteína C reactiva, todas ellas incrementan la capacidad del cuerpo para remover microorganismos infecciosos de la circulación, favorecer la respuesta inmune y bloquear el efecto dañino.²

La síntesis de proteínas corporales totales es tema de controversia, Shaw y cols en 1987 reportaron aumento del 15%.⁴ Long publicó que la velocidad de síntesis proteínica es de 4.479 g/kg/día vs 3.695 g/kg/día en sanos,⁵ y autores como Hasselgren⁶ no encontraron alteraciones significativas, e incluso otros refieren que la síntesis está disminuida,⁷ y se ha propuesto que caída en la ingesta es la causa. Sin embargo, en estudios de experimentación hechos en ratas, aun con una ingestión de alimentos normal la velocidad de síntesis proteínica permaneció disminuida.⁷

En cuanto a la síntesis de proteínas musculares, los reportes coinciden en que está disminuida, desde 39% de acuerdo a Cooney⁸ hasta 50% según lo reportado por Hasselgren.⁶

La síntesis de proteínas hepáticas y la captación de aminoácidos está aumentada, gracias a una repriorización que, de acuerdo a los estudios de Plank y Clark^{9,10} es

obligatoria e independiente de los cambios en las proteínas corporales totales, ellos encontraron que a pesar de la disminución inicial de prealbúmina y transferrina, éstas se elevaron en el transcurso de la primera y segunda semana a pesar de que las proteínas corporales totales continuaban disminuyendo (Figura 2). Sin embargo, esta repriorización en la síntesis de proteínas hepáticas falla durante la sepsis tardía y el síndrome de disfunción orgánica múltiple, lo que ha sido atribuido a un aumento en la producción de óxido nítrico.¹¹

Catabolismo

El proceso intracelular que regula el catabolismo de músculo esquelético ha sido atribuido a la vía ubiquitina-proteosoma, vía ni lisosomal, dependiente de energía que degrada las proteínas miofibrilares y se incrementa durante la sepsis, con lo que se intensifica la respuesta a glucocorticoides y citocinas (Figura 3),^{12,13} desafortunadamente esta proteólisis sólo beneficia a corto plazo, manteniendo un soporte de aminoácidos para gluconeogénesis y síntesis de proteínas que llevará a una significativa pérdida de masa magra (autocanibalismo).¹⁴

También se incrementa el consumo de proteínas extracelulares como son los llamados reactantes de fase aguda: fibronectina, fibrina, otras proteínas del sistema de coagulación, componentes del complemento y sistema de cininas.²

Balance y medición

Independientemente de que la síntesis esté aumentada o disminuida, el catabolismo siempre será mayor y, por lo tanto, el balance negativo. En el estudio de Clark y cols.,⁹ midieron las proteínas corporales totales por análisis de activación de neutrones en 14 pacientes con sepsis grave

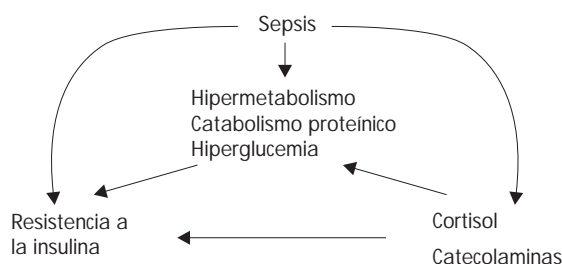


Figura 1. La fase del flujo en sepsis conlleva una serie de alteraciones metabólicas que implican hipermatabolismo, catabolismo proteínico e hiperglucemia, perpetuadas por el aumento de cortisol y catecolaminas.

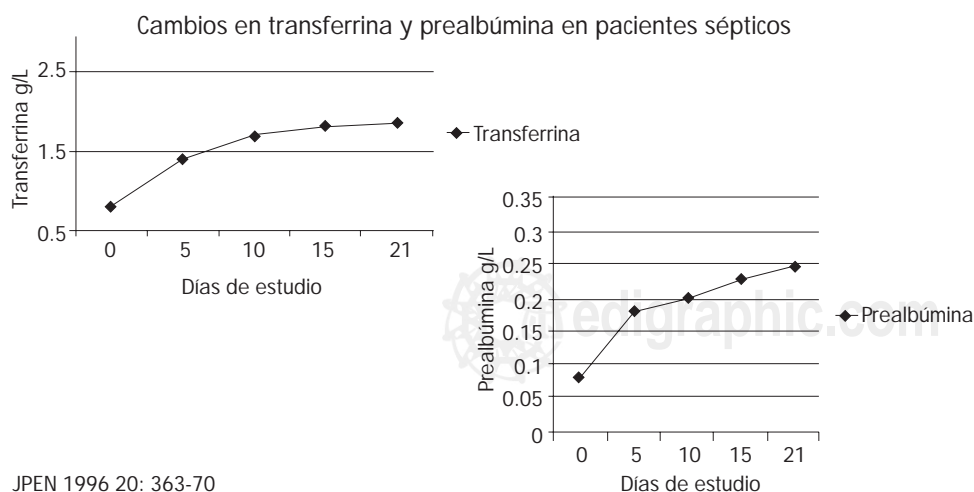


Figura 2. A pesar de la disminución en las proteínas corporales totales, los niveles de transferrina y prealbúmina en sangre se elevaron en los pacientes sépticos. Modificado de Clark MA et al.⁹

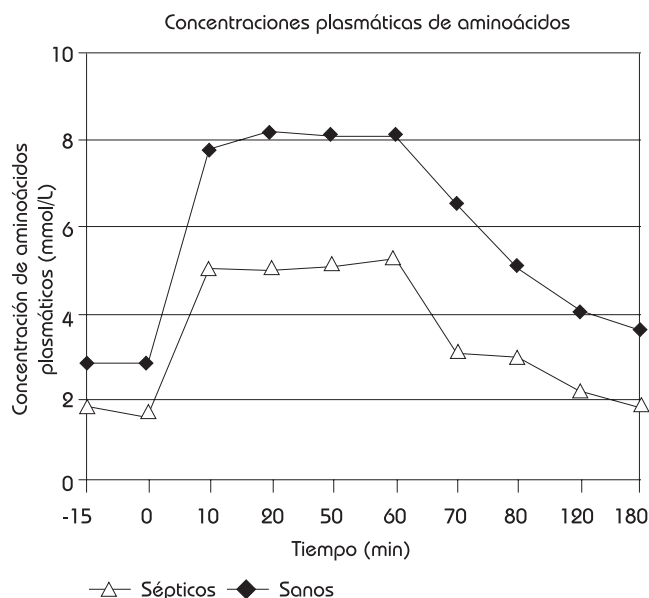


Figura 6. Concentración total de aminoácidos plasmáticos, antes, durante (del tiempo 0 a los 60 minutos) y después de la infusión de aminoácidos con 370 mg/kg durante 60 min. En pacientes con sepsis ($n = 9$) y sujetos control ($n = 8$). Las diferencias entre las curvas son significativas en todos los puntos de tiempo $P < 0.001$. Modificado de: Druml et al.¹⁶

ron las concentraciones de aminoácidos en pacientes sépticos se encontró una disminución del 34% comparada con los sujetos controles y cuando se administraron éstos en forma intravenosa, la depuración fue en promedio 74% mayor, los aminoácidos esenciales 64%, los no esenciales 82% y los aminoácidos de cadena ramificada y gluconeogénicos 97%¹⁶ (Figura 6).

Los aminoácidos de cadena ramificada (AACR) liberados durante la proteólisis pueden ser metabolizados dentro de las células musculares como una fuente inmediata de energía o su oxidación celular genera grupos de nitrógeno amino, que pueden subsecuentemente ser unidos a piruvato u otras fuentes de carbono por la vía de la enzima aminotransferasa, este mecanismo muscular lleva a la síntesis de novo de alanina y glutamina dentro de las células musculares. Por ello, la concentración de aminoácidos intracelulares del músculo está marcadamente alterada durante la sepsis, por lo que los aminoácidos libres que salen de los tejidos musculares indican un catabolismo que no coincide exactamente con la composición de los aminoácidos del músculo esquelético, ya que debido a la destrucción AACR y la síntesis de alanina y glutamina en las células musculares el porcentaje de aminoácidos libres que entran en el plasma es relativamente bajo en AACR, pero puede incrementarse en la L-alanina y glutamina.² Sin embargo, el aumento en el catabolismo de esta última para la producción de ener-

gía ocasiona una depleción en las reservas de este aminoácido llegando a encontrarse concentraciones menores del 25% con relación a los valores normales.¹⁷ Pese a ello, los niveles de glutamina pueden ser mantenidos un tiempo por elevación de su liberación pulmonar que, en contraste al músculo, es por incremento de la síntesis más que liberación de la glutamina intracelular preexistente.¹⁸

La mayoría de los aminoácidos liberados al plasma durante la proteólisis muscular pueden utilizarse para la síntesis de nuevas proteínas o para la producción de energía, pero sólo mínimas cantidades de triptófano y fenilalanina liberadas del músculo pueden emplearse para la producción de nuevas proteínas y como resultado, estos dos aminos generalmente se acumulan en el plasma, para compensar esto, el cuerpo acelera las vías metabólicas que son usadas normalmente para degradar a estos dos aminoácidos potencialmente tóxicos. Una porción de triptófano puede utilizarse para la producción de serotonina o ácido indoleacético pero la mayoría del exceso de triptófano es metabolizado por la vía de kinuremina y esos metabolitos son excretados por la orina. La fenilalanina puede ser convertida a tirosina por acción de fenilalanina hidrolasa, pero durante la infección, la relación fenilalanina: tirosina se incrementa.² Y en el estudio de Druml¹⁶ la fenilalanina fue el único aminoácido que se encontró en mayor cantidad en pacientes sépticos comparados con controles. Otro de los aminoácidos que pueden encontrarse elevados es la prolina, que muestra estrecha correlación con la acumulación de lactato, disminución de resistencia periférica y consumo de oxígeno, por lo que se ha utilizado como indicador de la gravedad de la enfermedad.²

Ciertos aminoácidos son metilados después de que fueron incorporados en proteínas corporales, cuando una de esas proteínas es degradada los aminoácidos metilados generalmente no pueden ser rehusados para la síntesis de nuevas proteínas o para otros propósitos y por lo tanto los aminoácidos libres metilados generalmente son excretados en la orina sin cambios. La histidina, lisina y arginina pueden ser metiladas de esta manera. Por ello, la 3-metilhistidina se utiliza como marcador de proteólisis muscular, encontrándose elevada en sepsis.²

Intervención nutricia

El primer punto es determinar la vía de alimentación, siempre que sea posible debe preferirse la vía enteral para evitar la atrofia intestinal por los efectos ya descritos, si ésta no es suficiente, se recomienda la forma mixta, combinada con alimentación parenteral. No hay que olvidar que para obtener mejoría en el balance de nitrógeno es necesario un aporte adecuado de energía, así como aporte de vitaminas y micronutrientes inorgánicos. Recordar que más no es

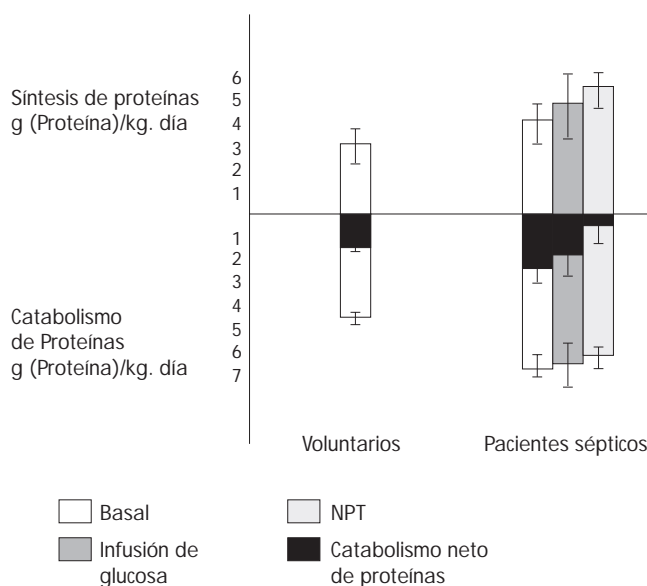


Figura 7. El aporte de solución glucosada a los pacientes sépticos mejoró la síntesis de proteínas y mejoró aún más con NPT. El catabolismo no se modificó en forma significativa, pero el resultado final fue una disminución en el catabolismo neto proteínico. Modificado de Shaw et al.⁴

Abreviaturas: NPT = alimentación parenteral total.

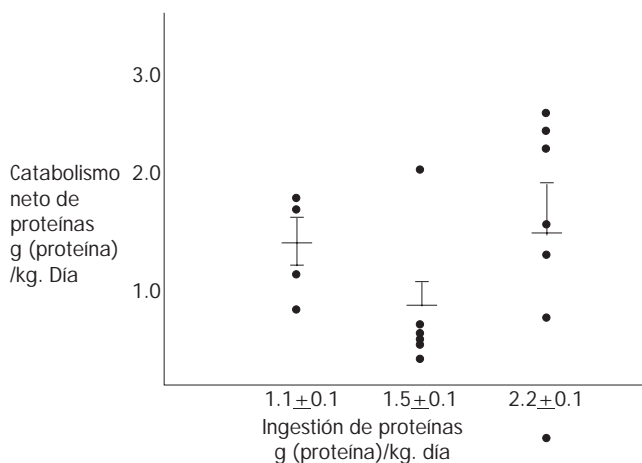


Figura 8. El mejor efecto en el balance de nitrógeno se encontró con el aporte de 1.5 g de proteínas/kg/día. Modificado de Shaw et al.⁴

mejor, e idealmente el gasto energético debe ser determinado basándose en calorimetría indirecta.

Shaw refiere que la intervención nutricia no modifica el catabolismo proteínico corporal pero sí mejora el balance proteínico por incremento de la síntesis proteínica (Figura 7).⁴ Y en cuanto a la administración de proteínas, ya desde 1987⁴ reportó el mejor efecto en balance de proteínas con la administración de 1.5 g/kg, cifra que se sigue recomendando actualmente (Figura 8).

Se ha sugerido que al aumentar el aporte de aminoácidos de cadena ramificada se estimula la síntesis de proteínas hepáticas, sin embargo, no ha sido posible confirmar el costo-beneficio.¹⁵

El aumento en la utilización de glutamina para gluconeogénesis depleta sus reservas, y ya que es un substrato energético importante para el enterocito y las células del sistema inmune,^{19,20} la atrofia de la mucosa intestinal contribuirá a la malabsorción de nutrientes y a la pérdida de la función de barrera del intestino, que se asocia a traslocación de bacterias Gram-negativas y endotoxinas del lumen intestinal dentro de la circulación portosistémica,^{21,22} dicho proceso puede perpetuar o activar la cascada inflamatoria sistémica y favorecer la aparición del síndrome de disfunción orgánica múltiple.^{15,23} Por ello, se ha propuesto el aporte de glutamina en pacientes sépticos, pero la evidencia de un efecto clínico benéfico no es clara.²⁴

Otros autores refieren disminución del catabolismo con apoyo nutricional, y las investigaciones recientes se enfocan en suprimir la destrucción muscular y promover el aumento de la masa magra, para lo que se han usado infusiones de insulina, hormona del crecimiento²⁴ factor del crecimiento tipo insulina (IGF-1), factor de crecimiento tipo insulina unido a proteínas (IGFBP-3), bloqueadores de proteosomas, glutamina^{25,15} antagonistas de IL-1²⁶ y proteínas unidas a TNF.⁸ También se ha investigado el uso de medidas no nutricias para prevenir el desgaste de proteínas musculares en sepsis utilizando amrinona o pentoxifilina, posiblemente mediante inhibición del TNF α .^{7,27} En un estudio experimental publicado recientemente, se demostró el incremento en la síntesis de proteínas musculares en ratas sépticas con alimentación parenteral y la administración de hormona del crecimiento no se asoció con modificaciones en los niveles de glutamina muscular o hepática, ni síntesis de proteínas hepáticas, además, la adición de glutamina a la alimentación parenteral no modifica la síntesis de proteínas hepáticas.²⁸

BIBLIOGRAFÍA

1. Wesley AJ. Nutritional management of the infected patient In: Kinney JM. *Nutrition and Metabolism in Patient Care*. Saunders 1988. Philadelphia.
2. Beisel WR. Metabolic response to infection. In: Kinney JM. *Nutrition and Metabolism in Patient Care*. Saunders 1988. Philadelphia.
3. Hamish NM. Metabolic integration of organs in health and disease. *JPEN* 1982; 6: 271-279.
4. Shaw J, Wildbore M, Wolfe R. Whole body protein kinetics in severely septic patients. *Ann Surg* 1987; 205: 288-294.
5. Long CL, Jeevanandam M, Kim BM, Kinney JM. Whole body protein synthesis and catabolism in septic man. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 1340-1344.

6. Hasselgren P, Pedersen P, Sax H, Warner B, Fisher J. Current concepts of protein turnover and amino acid transport in liver and skeletal muscle during sepsis. *Arch Surg* 1988; 123: 992-999.
7. Jurasinski Ch, Kilpatrick L, Vary T. Aminone prevents muscle protein wasting during chronic sepsis. *Am J Physiol* 1995; E491-E500.
8. Cooney R, Kimball S, Eckman R, Maish G, Shumate M et al. TNF-binding protein ameliorates inhibition of skeletal muscle protein synthesis during sepsis. *Am J Physiol* 1999; 276: E611-619.
9. Clarck MA, Hentzen B, Plank L, Hill G. Sequential changes in Insulin-like growth factor 1, plasma proteins, and total body protein in severe sepsis and multiple injury. *JPEN* 1996; 20: 263-70.
10. Plank L, Hill G. Sequential Metabolic following Induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma. *World J Surg* 2000; 24: 630-8.
11. Billar TR, Curran RD, Ferrari FK et al. Kupffer cell: hepatocyte cultures release nitric oxide in response to bacterial endotoxin. *J Surg Res* 1990; 48: 349.
12. Tiao G, Fagan JM, Samuels N et al. Sepsis stimulates non-lysosomal, energy-dependent proteolysis and increases ubiquitin mRNAs levels in rat skeletal muscle. *J Clin Invest* 1994; 94: 2255.
13. Tiao G, Hobler S, Wang JJ et al. Sepsis is associated with increased mRNAs of the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway in human skeletal muscle. *J Clin Invest* 1997; 99: 163.
14. Cerra FB, Siegel JH, Coleman B et al. Septic aut cannibalism: A failure of exogenous nutritional support. *Ann Surg* 1980; 192: 570.
15. Barry A. Mizock. Metabolic derangement in sepsis and shock. In *Critical Care Clinics* 2000; 16: 319-336.
16. Drumi W, Heinzel G, Kleinberger G. Amino acid kinetics in patients with sepsis. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 908-13.
17. Wernerman J. Skeletal muscle in the stress-induced catabolic state. In Revhaug A: *Accute Catabolic State: Update in Intensive Care and Emergency Medicine* (vol 21). Berlin Springer, 1996: 89.
18. Pumpley DA, Souba WW, Hautamaki D et al. Accelerated lung amino acid released in hyperdynamic septic surgical patients. *Arch Surg* 1990; 125: 57.
19. Newsholme EA, Parry-Billings M. Properties of glutamine release from muscle and its importance for the immune system. *JPEM* 1990; 14: 63S.
20. Roth E, Funovics J, Muhlbacher F et al. Metabolic disorders in severe abdominal sepsis. Glutamine deficiency in skeletal muscle. *Clin Nutr* 1982; 1: 225.
21. Deitch EA, Winterton J, Li M et al. The gut as a portal of entry for bacteremia: The role of protein malnutrition. *Ann Surg* 1987; 205: 681-692.
22. Giannotti L, Alexander JW, Nelson JL et al. Role of early enteral feeding and acute stavation on postburn bacterial translocation and host defense: Protective, randomized trials. *Crit Care Med* 1994; 22: 265-272.
23. Crouser E, Dorinsky PM. *Metabolic consequences of sepsis Clinics in Chest Medicine* 1996; 17: 249-261.
24. Gamrin L, Essen P, Hultman E, McNurlan M, Garlick P, Wernerman J. Protein-sparing effect in skeletal muscle of growth hormone treatment in critically ill patients. *Annals of Surgery* 2000; 241(14).
25. Karin A, Pan M, Lin Ch, Strange R, Souba W. Glutamine metabolism in sepsis and infection. *Journal of Nutrition* 2001; 131: 253S-38S.
26. Lang Ch, Fan J, Cooney R, Vary T. IL-1 receptor antagonist attenuates sepsis-induced alterations in the IGF system and protein synthesis. *Am J Physiol* 1996; 270: E430-E437.
27. Breuillé D, Farge R, Arland M, Attaix D, Obled C. Pentoxifyline decreases body weight loss and muscle protein wasting characteristics of sepsis. *Am J Physiol* 1993; 265: E660-E666.
28. O'Leary MJ, Ferguson CN, Rennie M, Hinds ChJ, Coakley JH, Preedy VR. Effect of growth hormone on muscle and liver protein synthesis in septic rats receiving glutamine-enriched parenteral nutrition. *Critical Care Med* 2002; 30(5).