

RESPUESTA METABOLICA DURANTE EL AYUNO, LA SEPSIS Y LA INJURIA

El presente artículo es una actualización al mes de setiembre del 2006 del Capítulo del Dr. Carlos Lovesio, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)

CAMBIOS METABÓLICOS EN EL AYUNO

Metabolismo energético

Todos los mamíferos, incluido el hombre, almacenan la energía como carbohidratos, grasas y proteínas. Los carbohidratos son almacenados como glucógeno en el hígado y en el músculo. El glucógeno hepático, alrededor de 75 gramos en un adulto normal, puede ser rápidamente movilizado como glucosa. Aunque el músculo almacena más glucógeno (200 a 400 g) que el hígado, el glucógeno muscular no está disponible, por ausencia de la enzima glucosa-6-fosfatasa, para liberar glucosa a la sangre. Sólo puede liberar lactato y piruvato, con la consiguiente transferencia de estas sustancias al hígado para la gluconeogénesis en el ciclo de Cori. La secreción incrementada de adrenalina y de glucagón estimula la movilización del glucógeno. Se pueden almacenar en total 1.500 kcal como carbohidratos, teniendo en cuenta que cada gramo de carbohidrato corresponde aproximadamente a 4 kcal. Sobre una base de peso, el almacenamiento de carbohidratos es ineficiente, ya que un gramo de glucógeno será complejado con dos gramos de agua, lo cual explica la muy limitada capacidad de almacenamiento de carbohidratos en el hombre.

Las grasas son almacenadas como triglicéridos en las células adiposas. La oxidación de un gramo de tejido graso libera 9 kcal. Este alto poder calórico depende del estado reducido de las grasas. Por otra parte, los triglicéridos se almacenan en una forma esencialmente anhidra. Las grasas constituyen la mayor reserva energética de los mamíferos. El depósito total de grasas varía, pero en general representa más de 90.000 kcal. La hidrólisis de los triglicéridos es estimulada por las lipasas y libera glicerol (10%) y ácidos grasos libres (90%). El balance entre síntesis y almacenamiento de triglicéridos y su desintegración y liberación son controlados por las glándulas endocrinas. La insulina estimula la deposición de ácidos grasos y glicerol como triglicéridos en el tejido adiposo y bloquea la liberación de ácidos grasos. Inversamente, la epinefrina y el glucagón estimulan la lipólisis y la liberación de ácidos grasos libres.

Las proteínas también deben ser consideradas como un depósito energético, aunque todas las proteínas del organismo son funcionales y, por lo tanto, su movilización como fuente energética es perjudicial. Una serie de estudios sobre la composición del organismo indican que un hombre con un peso promedio de 70 kg tiene un contenido total de proteínas de 18,7 kg. Las proteínas viscerales representan 10,3 kg y las proteínas musculares 6,1 kg como peso seco. En consecuencia, teóricamente se pueden obtener 75.000 kcal de las proteínas, considerando que cada gramo provee 4 kcal. En realidad, las proteínas estructurales, tales como el colágeno, la matriz ósea y los tendones, se movilizan muy lentamente y no están disponibles como fuentes energéticas. Se estima que sólo 25.000 kcal podrían utilizarse a partir de las proteínas, en particular de las proteínas musculares.

En la Tabla 1, tomada de E.Du Bois, se establece la distribución de los depósitos calóricos del organismo.

Tabla 1. Composición energética tisular del hombre normal

Sustrato	Kg	Calorías
Grasas	15	140.000
Proteínas	6	25.000
Glucógeno	0,075	300

En la Fig. 1 se representan esquemáticamente las relaciones entre los distintos sustratos metabólicos. Las uniones de alta energía del ATP son los principales intermediarios o transportadores energéticos en el hombre. La energía resultante del metabolismo de esos sustratos es capturada para la formación de uniones de fosfato, como ocurre en la conversión del ADP a ATP. La energía almacenada se utiliza luego para mantener los procesos metabólicos activos, tales como la síntesis proteica o la contracción muscular, por hidrólisis del ATP a ADP. El metabolismo anaerobio de la glucosa a piruvato y lactato (glucólisis anaerobia) libera solamente 2 moles de ATP por mol de glucosa, mientras que la oxidación aeróbica en el ciclo de Krebs libera 36 moles de ATP. La β oxidación de los ácidos grasos hace referencia a la remoción secuencial de dos unidades de carbono de la cadena y a la metabolización ulterior a acetil-CoA. Alrededor del 25% del total de energía liberada de la oxidación de los ácidos grasos parte de la β oxidación.

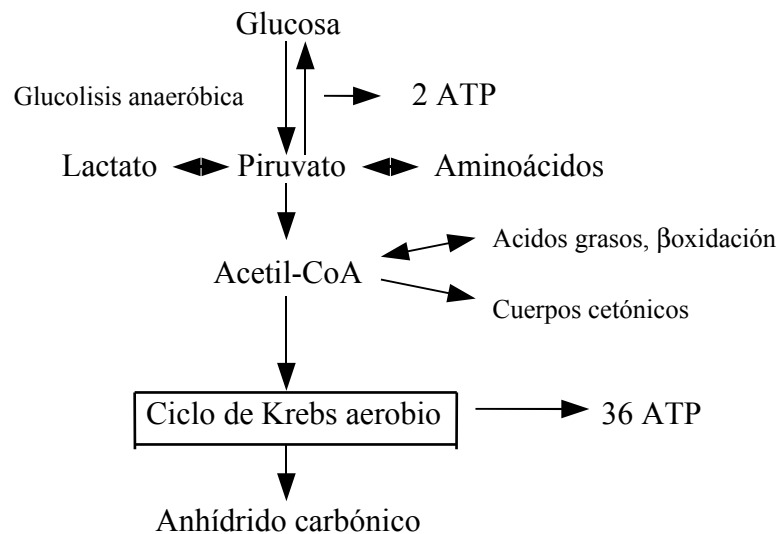


Fig. 1.- Intercambio de los sustratos energéticos.

En la misma figura se observa la intercambiabilidad de los sustratos. Todos los aminoácidos, con excepción de la leucina, pueden actuar como precursores gluconeogénicos. En contraste, la vía piruvato-acetil CoA es irreversible, y los ácidos grasos no son gluconeogénicos. Cuando hay un excedente de glucosa en relación con las necesidades energéticas, se sintetiza un exceso de acetil-CoA, la cual da origen a ácidos grasos para la producción y almacenamiento de

triglicéridos. Si no se forma acetil-CoA a partir de la glucosa, los ácidos grasos son rápidamente movilizados y utilizados para la formación de cetonas.

Metabolismo proteico

El metabolismo de los aminoácidos comienza con la ingestión y subsecuente digestión de las proteínas de la dieta. El borde libre de las células intestinales contiene proteínas específicas que transportan los aminoácidos hacia las células mucosas. Aunque una parte de los aminoácidos absorbidos entra al *pool* de aminoácidos libres y éstos pueden ser utilizados para la síntesis de proteínas y otros compuestos nitrogenados, la mayor parte de los mismos pasan al hígado por la vena porta. La excepción es la glutamina, que es metabolizada preferentemente por el enterocito y sirve como fuente primaria de energía a nivel intestinal. El nitrógeno de la glutamina es liberado como amonio, alanina y citrulina, los cuales participan de la ureagénesis y gluconeogénesis en el hígado.

Los aminoácidos no esenciales generalmente son extraídos por el hígado en proporción al aporte recibido por la vena porta. En el caso de los aminoácidos esenciales, los mismos son catabolizados primariamente por el hígado, siendo la cantidad liberada a la circulación general dependiente de las necesidades orgánicas de ellos. Esto está determinado en parte por la concentración de aminoácidos en la sangre circulante. En contraste, los aminoácidos de cadena ramificada que llegan al hígado luego de una ingesta son transferidos intactos a la circulación sistémica, extrayendo los hepatocitos una muy pequeña cantidad.

Los aminoácidos de cadena ramificada liberados a la circulación sistémica son distribuidos en los órganos periféricos. El músculo esquelético es el principal aceptor de los mismos, que son almacenados en parte como proteínas miofibrilares. La captación de los aminoácidos de cadena ramificada por el músculo es facilitada por la acción de la insulina, que también estimula la síntesis proteica muscular e inhibe el catabolismo proteico.

Aunque los aminoácidos exógenos contribuyen a la síntesis proteica en todos los tejidos, la cantidad de proteína sintetizada diariamente (250-275 g) generalmente excede el ingreso diario normal (80-90 g). Aproximadamente un cuarto de la síntesis proteica está soportada por los aminoácidos liberados a la luz intestinal como consecuencia del recambio y de la secreción celular de proteínas y su ulterior reabsorción. El resto se origina en la degradación y recambio de numerosas proteínas circulantes e intracelulares. En definitiva, los aminoácidos liberados como resultado de las desintegración de las proteínas orgánicas son ampliamente reutilizados para la síntesis de nuevas proteínas.

En los individuos desnutridos y en aquéllos con escaso ingreso proteico, el organismo pone en marcha una serie de mecanismos de ahorro. La pérdida urinaria de nitrógeno se minimiza y el organismo se adapta al ayuno, convirtiéndose los cuerpos cetónicos en la fuente principal de energía. En contraste, los individuos que consumen un exceso de proteínas no retienen el nitrógeno extra; siendo éste excretado como urea.

Se debe tener presente que los humanos son incapaces de reutilizar el nitrógeno con una eficacia del 100%. Cierta pérdida de nitrógeno es inherente al metabolismo de los aminoácidos, lo que se ha denominado pérdida obligada de nitrógeno. Se pueden tolerar períodos variables de supresión total de ingesta nitrogenada pero, en un momento dado, la pérdida de proteínas funcionales se hace incontrolable y el individuo muere. El grado de depleción de nitrógeno está marcadamente acelerado en pacientes sometidos a cirugía mayor, en particular si presentan complicaciones sépticas.

El catabolismo de todos los aminoácidos en el organismo es irreversible a partir de cierto punto. En los tejidos de los mamíferos, el α amino-nitrógeno de todos los aminoácidos, ya sean derivados de la dieta o de la desintegración de proteínas endógenas, es eliminado en la orina, habitualmente como urea. Una parte de la urea circulante penetra en la luz intestinal, para convertirse en amonio y mantener la ureagénesis.

La síntesis de urea involucra cuatro pasos importantes: transaminación, deaminación oxidativa, transporte de amonio y síntesis de la urea (Fig. 2 y 3).

Empleo de sustratos energéticos durante el ayuno

Considerando un consumo diario de 2.000 kcal, una persona alimentada normalmente dispone de combustible para alrededor de 80 días de ayuno. La respuesta metabólica al ayuno se asocia con

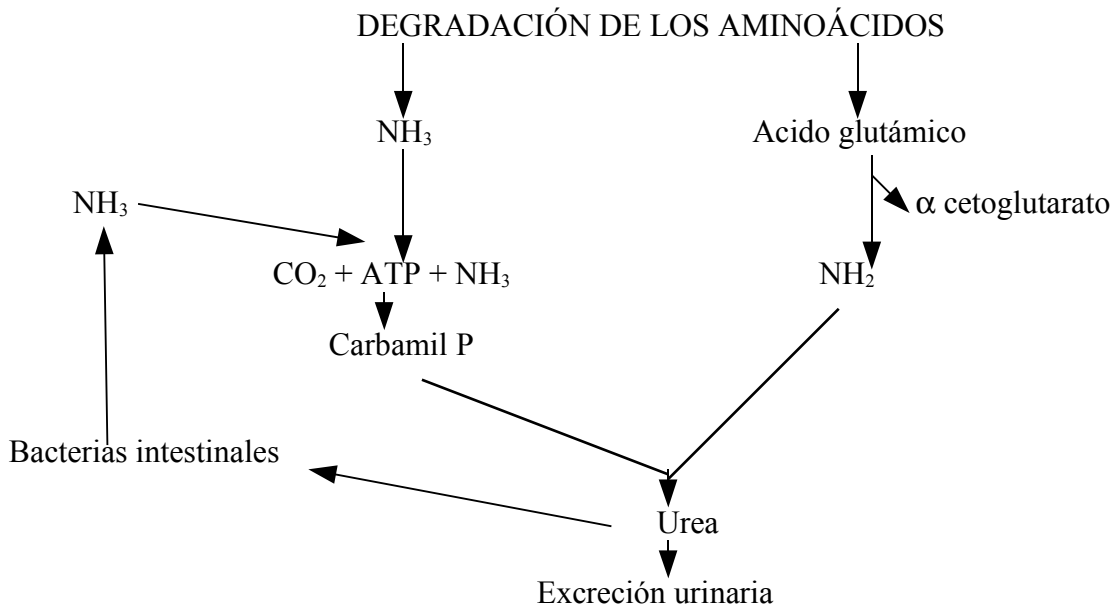


Fig. 2.- Vías de degradación de los aminoácidos y excreción de nitrógeno como urea.

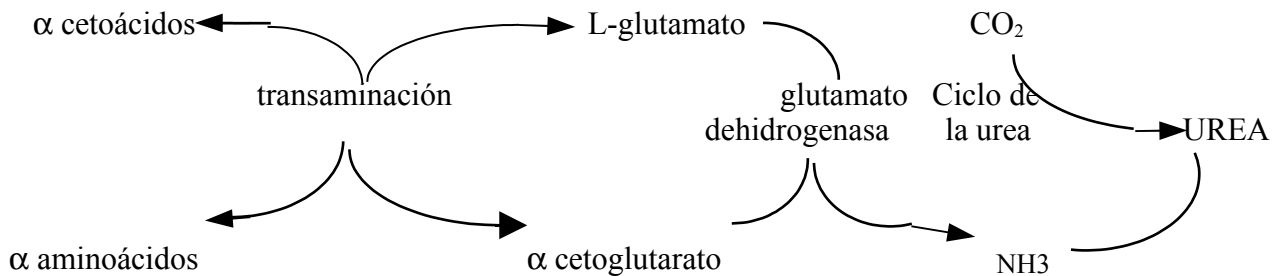


Fig. 3.- Formación de urea a partir de los alfa aminoácidos.

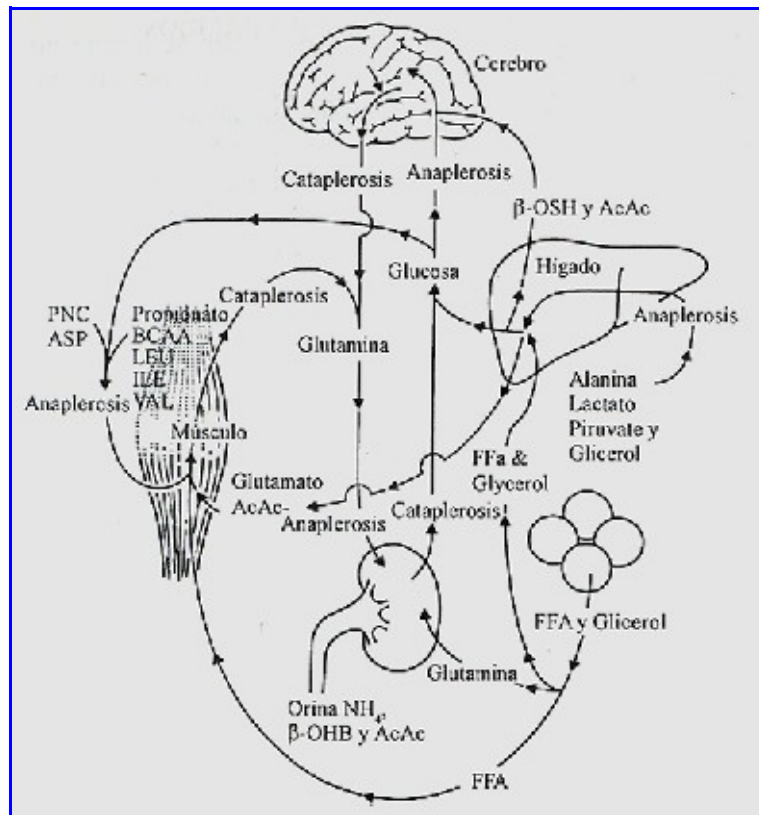
cambios en las concentraciones hormonales y en la disponibilidad de sustratos. Estos cambios adaptativos intentan mantener la homeostasis de la glucosa en la fase aguda del ayuno y conservar la masa proteica del organismo en la fase prolongada de aquél.

El aporte energético de 24 horas en un individuo en reposo y en ayuno completo deriva del catabolismo de 160 g de triglicéridos provenientes del tejido adiposo, 180 g de carbohidratos provenientes del hígado y 75 g de proteínas provenientes del músculo. Puesto que las reservas de carbohidratos son muy limitadas, la depleción del glucógeno hepático es rápida durante el ayuno. El requerimiento de glucosa por el cerebro continúa, y es provisto por la gluconeogénesis (ver más adelante), como se evidencia por el aumento del nitrógeno urinario, que alcanza a 12 g por día durante los primeros tres a cinco días de ayuno. Por la influencia de las bajas concentraciones de

insulina y los elevados niveles de glucagón, el hígado se convierte en el mayor productor de glucosa, y para ello requiere de precursores provenientes del músculo y del tejido adiposo.

La fuente energética principal durante el ayuno deriva de la oxidación de las grasas. Como consecuencia del descenso de los niveles de insulina y el aumento del glucagón, los triglicéridos en el tejido adiposo se degradan en glicerol y ácidos grasos libres y, unidos a la albúmina, son transportados desde el tejido adiposo al corazón, esqueleto, hígado y corteza suprarrenal. El hígado obtiene su energía de la oxidación incompleta de los ácidos grasos libres a acetato, que es convertido a ácidos β hidroxibutírico y acetoacético. Se ha comprobado que los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos inhiben la utilización y oxidación de la glucosa al disminuir el transporte de membrana de ésta a nivel hepático y muscular, por descenso de la actividad de la fosfofructoquinasa y de la piruvato deshidrogenasa.

Los metabolitos intermedios del ciclo del ácido cítrico son continuamente utilizados o perdidos del ciclo a través de las denominadas reacciones catapleróticas, debiendo ser continuamente recuperados a través de reacciones anapleróticas (Fig. 4). Durante el ayuno total y prolongado, los aminoácidos son los principales sustratos utilizables para la reposición de los intermediarios de 4 carbonos del ciclo, así como para suplir los requerimientos de la neoglucogénesis. La importancia cuantitativa de los aminoácidos en las reacciones de cataplerosis y anaplerosis puede ser estimada por la medición de los múltiples intercambios regionales de los principales aminoácidos, así como por el balance de nitrógeno.



AcAc-: acetoacetato; ASP: aspartato; βOHB-: β-hidroxiubutirato; BCAA: aminoácidos de cadena ramificada; FFA: ácidos grasos libres; LE-ILE: leucina, isoleucina; NH₃: amonio; NH₄⁺: amoniaco; PNC: ciclo de los nucleótidos de purina; VAL: valina.

Fig. 4. Reacciones catapleróticas y anapleróticas en los sistemas orgánicos mayores. Los flujos interorgánicos de nutrientes están representados por la glucosa y la glutamina.

En la Tabla 2 se indica la utilización preferente de sustratos por distintos tejidos en condiciones de ayuno.

Tabla 2.- Utilización de sustratos en el ayuno simple

Organo	Lactato	Glucosa	Acidos grasos	Cuerpos cetónicos	Aminoácidos ramificados	Aminoácidos no ramificados
Corazón	++		++	++		
Músculo		+	++	++	++	
Hígado		+	++			++
Cerebro		+++		++		

No obstante la limitada cantidad de carbohidratos de reserva, se requiere una cantidad mínima de glucosa para la vida. Cuando la concentración de glucosa en la circulación portal

disminuye por debajo de la V_{max} de la hexoquinasa, el hígado comienza a elaborar glucosa a partir del glucógeno y de los precursores gluconeogénicos, y aporta glucosa a la circulación sistémica. En el estado de ayuno, la producción de glucosa por el hígado es de 125-150 mg/min o 180-220 g/24 horas. De esta cantidad, dos tercios o tres cuartos son consumidos por el sistema nervioso central, y el resto por los glóbulos rojos, médula ósea y médula renal. Alrededor de 115 g de glucosa son metabolizados por el cerebro en un período normal de 24 horas, en su mayor parte a anhídrido carbónico y agua. Aun en el período tardío del ayuno, cuando la captación de glucosa por el cerebro disminuye, existe un requerimiento residual de este monosacárido. Otros tejidos, como eritrocitos, médula renal y médula ósea, metabolizan alrededor de 35 g de glucosa por día, siendo los productos finales de tal metabolismo el lactato y el piruvato.

La gluconeogénesis

Con una utilización de glucosa de alrededor de 150 g por día en un individuo normalmente alimentado y en el período inicial del ayuno, es obvio, a partir de la Tabla 1, que los depósitos de glucógeno hepático no pueden cubrir siquiera un día de ayuno completo. De modo que una adaptación indispensable para la supervivencia durante el ayuno es la producción de glucosa *de novo*, proceso denominado gluconeogénesis.

En un principio se consideró posible la conversión de grasas a carbohidratos, pero ello quedó descartado por el descubrimiento de la incapacidad, en los animales, de revertir la descarboxilación del piruvato a acetyl-CoA. Se acepta, sin embargo, que parte del acetoacetato proveniente de la desintegración de los ácidos grasos puede reconvertirse a glucosa.

El lactato, producto final de la glucólisis, puede ser resintetizado a glucosa en el hígado y en el riñón. Este ciclo de Cori no provee, sin embargo, ganancia neta de glucosa ni de energía, por cuanto originariamente el lactato es un derivado de la glucosa, y la energía requerida para la resíntesis de ésta supera la derivada de la glucólisis. Las ventajas del ciclo de Cori, no obstante, son dos: a) la energía para la síntesis de glucosa en el hígado es derivada de la oxidación de los ácidos grasos, y b) la síntesis de glucosa a partir de las proteínas se reduce por el reciclaje de los productos de la glucólisis.

Además de la provisión de energía para la síntesis de glucosa en el ciclo de Cori, las grasas desempeñan un papel más directo como fuentes de glucosa. El esqueleto de glicerol de los triglicéridos se puede convertir en glucosa, con una producción de alrededor de 18 g en 24 horas. Como la lipólisis se incrementa durante el ayuno, el glicerol liberado constituye un aporte significativo, aunque relativamente menor, para la síntesis de glucosa.

Los ácidos grasos libres provenientes del tejido adiposo son transportados en el plasma hacia el hígado, y por procesos de transporte aún no conocidos entran en el citoplasma de los hepatocitos, donde son activados a compuestos acil-CoA. El transporte hacia el interior de la mitocondria se lleva a cabo como éster de carnitina, después de un proceso de transacilación. El éster acil-CoA es regenerado dentro de la mitocondria, y a partir de allí se lleva a cabo la vía clásica de β oxidación de los ácidos grasos de cadena larga, que da origen a un número variable de restos

de acetyl-CoA e igual cantidad de las coenzimas reducidas NADH y FADH. Estas entregan sus electrones a la cadena energética mitocondrial, regenerando ATP, y sus protones al oxígeno para formar agua. Un tercio de la energía metabólica potencial de los ácidos grasos de cadena larga es liberado de este modo, lo cual, en estados de bajos niveles de insulina y altos niveles de ácidos grasos, puede suplir todas las necesidades energéticas del hígado.

Recientemente se ha demostrado que alrededor de un tercio del acetoacetato formado metabólicamente a partir de los ácidos grasos libres se descarboxila a acetona y cerca de dos tercios de la acetona se convierten en glucosa. Si bien esta ruta metabólica sería muy larga, podría tener un papel importante durante el ayuno prolongado en el hombre.

El estado postabsortivo se caracteriza por la liberación periférica de aminoácidos, principalmente desde el músculo esquelético, pero también desde el pulmón. El músculo esquelético contiene el 80% del *pool* de aminoácidos libres, representado el 40% de la masa corporal total. Existe una liberación neta de aminoácidos desde el músculo esquelético, siendo los principales la alanina y la glutamina, que en conjunto constituyen más del 50% del total de nitrógeno liberado. La alanina y la glutamina son derivadas del piruvato y del glutamato, respectivamente, por transaminación de los aminoácidos intracelulares, en particular los aminoácidos ramificados. En un hombre de 70 Kg, el ayuno determina la liberación de aminoácidos del músculo en una equivalencia de 50 g de proteínas diarias. El catabolismo proteico con la ulterior liberación de aminoácidos es facilitado por la disminución en la concentración de insulina característica del estado de ayuno.

Los aminoácidos liberados por el músculo esquelético y el pulmón son captados a nivel visceral. El principal sitio de captación de alanina es el hígado, siendo este aminoácido el principal sustrato gluconeogénico. La provisión de sustratos, primariamente como alanina, es el factor limitante de la gluconeogénesis en el hombre en ayuno. La glucosa que se incorpora al músculo se convierte, en anaerobiosis, en ácido pirúvico, el cual es transaminado con los aminoácidos derivados de la hidrólisis de las miofibrillas produciendo alanina, que a su vez va a ser liberada para ser utilizada en la gluconeogénesis hepática, completando el ciclo de la glucosa-alanina o ciclo de Felig (Fig. 5).

De acuerdo con este esquema, la alanina es sintetizada en el músculo por transaminación del piruvato derivado de la glucosa. La alanina es liberada luego por el músculo y captada por el hígado, donde su esqueleto de carbono es reconvertido en glucosa. Los grupos amino para la síntesis de alanina en el músculo provienen del catabolismo de la valina, leucina e isoleucina en el mismo músculo.

La glutamina del músculo es captada fundamentalmente por el intestino, donde actúa como sustrato energético. El nitrógeno es liberado como amonio y citrulina. Alrededor del 50% de la glutamina que entra en las células intestinales es convertida en alanina, que pasa al músculo. El resto del esqueleto de carbono es oxidado, generando 30 moles de ATP por mol de glutamina. El empleo de la glutamina como fuente energética en el intestino ahorra glucosa, que puede ser utilizada por los tejidos con vías glicolíticas obligatorias. Otro sitio de utilización de la glutamina es el riñón. A medida que el riñón debe aumentar la excreción de amonio para cubrir las pérdidas de ácidos, comienza a incrementarse su síntesis, especialmente a partir de la glutamina.

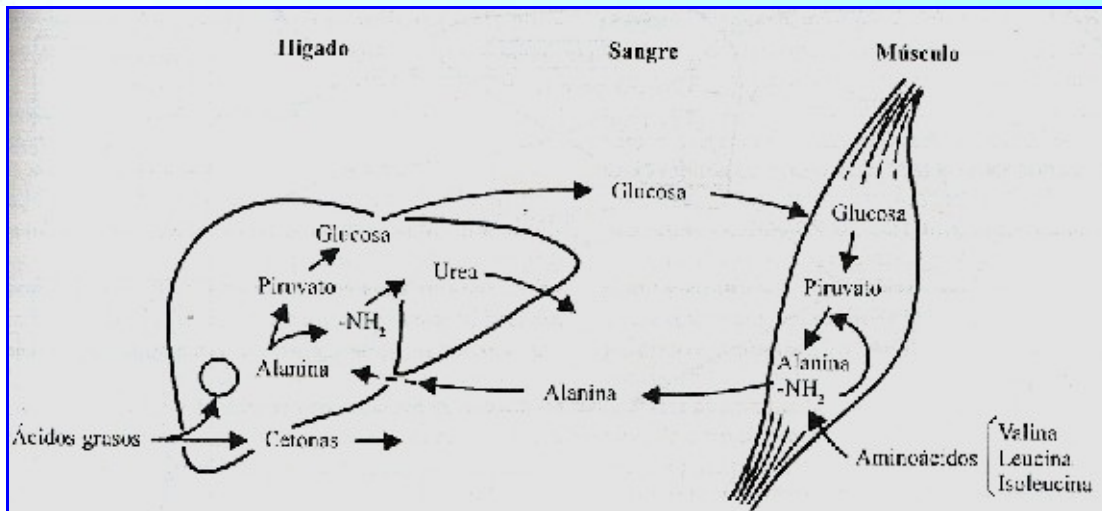


Fig. 5.- El ciclo de Felig.

Mecanismos adaptativos en el ayuno

Durante períodos breves de ayuno, el músculo entra en un estado catabólico liberando alanina para su captación por el hígado. Durante las primeras 72 horas de ayuno, la salida de alanina se incrementa progresivamente. Además, aumenta la capacidad de captación de aminoácidos por el hígado. Como consecuencia del incremento de la liberación muscular y de la extracción hepática de precursores gluconeogénicos, la producción de glucosa es suficiente como para mantener los requerimientos cerebrales (Fig. 6).

Teniendo en cuenta que los tejidos de los mamíferos carecen de capacidad enzimática para formar glucosa a partir de los ácidos grasos libres, es lógico que la respuesta inicial de la gluconeogénesis del ayuno se logre a expensas de una rápida proteólisis. Puesto que la muerte por desnutrición no es la resultante de la hipoglucemia, pero puede ocurrir cuando de un tercio a la mitad de la proteína orgánica se pierde, la supervivencia en el ayuno prolongado exige una reducción de la velocidad de degradación proteica. La síntesis de glucosa a partir de los aminoácidos disminuye. Su producción decrece de 75 g por día durante los estadios iniciales del ayuno a 15 g por día al cabo de cinco a seis semanas, mientras que la producción de glucosa a partir del lactato y del glicerol no cambia. En el ayuno tardío, la gluconeogénesis se desvía en parte del hígado al riñón, de tal forma que la producción de glucosa por ambos órganos es aproximadamente igual (Fig. 7).

Benedict observó que el grado de pérdida de nitrógeno durante el ayuno no permanece constante.

En los primeros días, la pérdida de urea alcanza hasta 12 gramos por día. Cuando el ayuno se extiende por más de una semana, la excreción de urea declina y llega a niveles de tres a cuatro gramos por día después de cuatro a seis semanas. Durante esta fase de conservación proteica la gluconeogénesis hepática se reduce, y se ha establecido que el factor limitante es la disminución del aporte de alanina al hígado.

Como los niveles de glucosa permanecen estables a partir de los tres días de ayuno, la adaptación al ayuno prolongado implica una reducción en la utilización de glucosa. De tal manera, el cerebro, que normalmente consume de 100 a 125 g de glucosa por día, disminuye sus requerimientos a 40 g por día. En estas condiciones utiliza como sustrato de reemplazo a los cuerpos cetónicos. La captación y utilización de cuerpos cetónicos por el cerebro es proporcional a su concentración en la sangre, y como esta concentración en condiciones de ingreso energético adecuado es muy baja, su contribución a los requerimientos cerebrales suele ser despreciable. En pacientes en ayuno prolongado, la concentración media de cuerpos cetónicos alcanza a 7,89 mM/l, y su metabolismo alcanza a satisfacer al 60% del consumo de oxígeno cerebral.

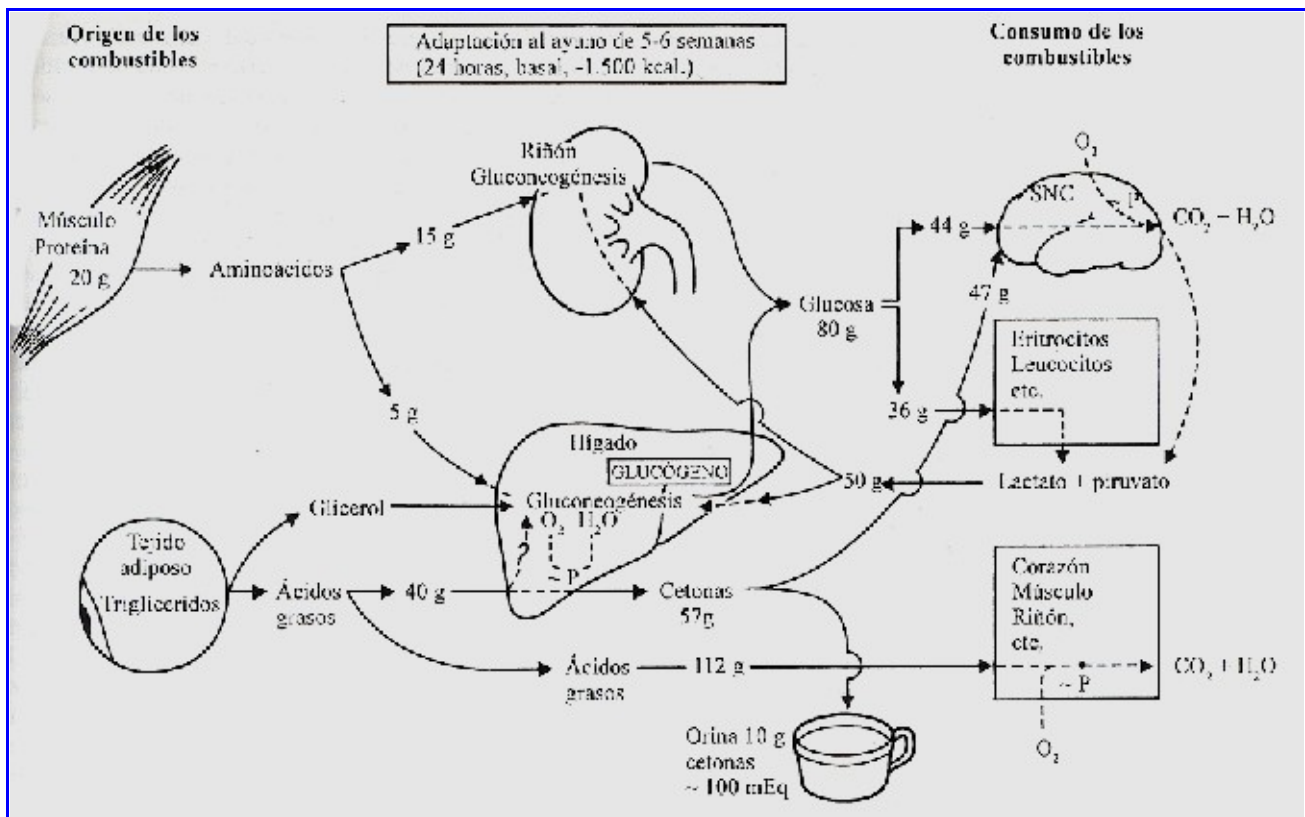


Fig 6.- Situación metabólica en el período inicial del ayuno

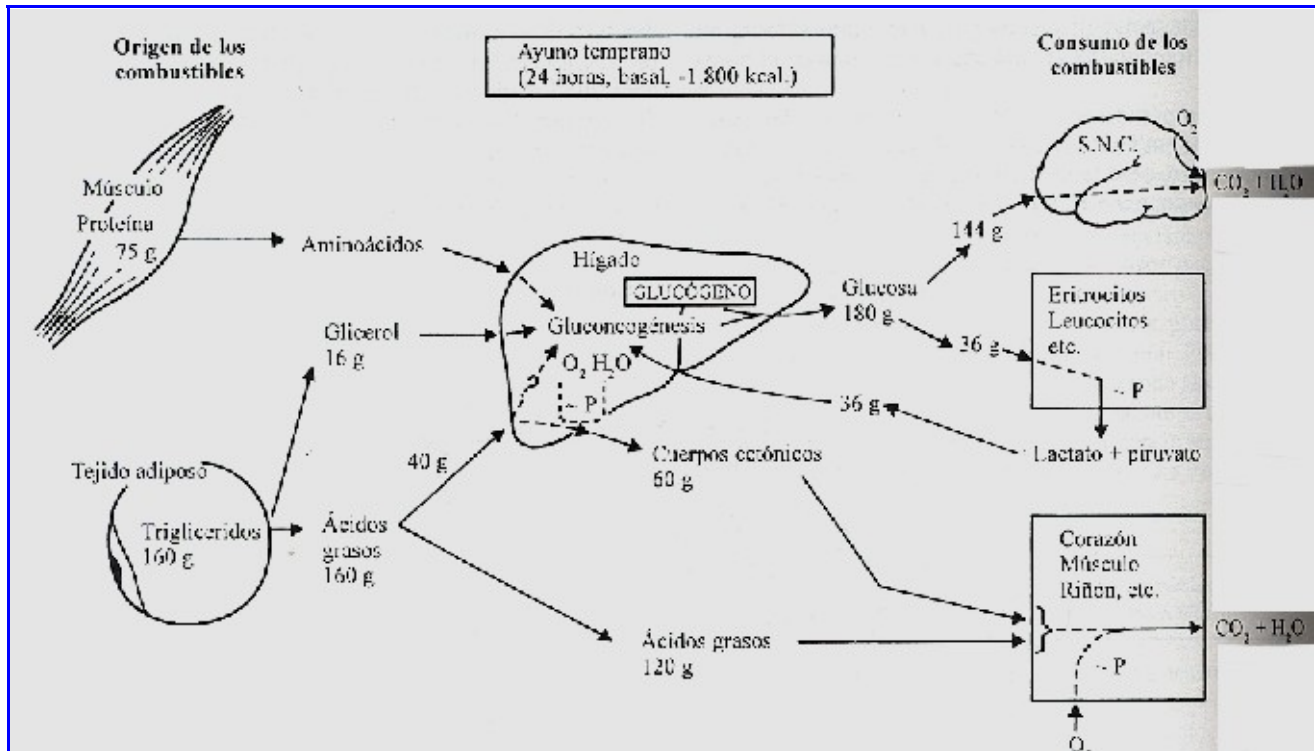


Fig. 7.- Situación metabólica en el período tardío del ayuno.

La hipercetonemia de ayuno se acompaña de un marcado aumento en la cantidad de cuerpos cetónicos eliminados por filtración glomerular. Una significativa fracción del acetoacetato y del ácido beta hidroxibutírico escapa a la reabsorción tubular, resultando en una elevada cetonuria. Se admite que esta carga aniónica en el fluido tubular obliga a una excreción isoosmolar de cationes, principalmente NH_4^+ , para mantener la electroneutralidad urinaria. El NH_4^+ es derivado primariamente de la deaminación y de la deamidación de la glutamina. En definitiva, la cetonuria persistente se acompaña de una pérdida de energía significativa derivada de las grasas y tiene el riesgo potencial de depletar los depósitos proteicos que proveen NH_4^+ .

Se admite, por otra parte, que los cuerpos cetónicos cumplen en la etapa tardía del ayuno, además de su papel como sustratos energéticos, una función como señal limitante de la gluconeogénesis. En efecto, proveen una señal al músculo para reducir el catabolismo proteico y disminuir la emergencia de alanina. Al respecto se ha comprobado que la concentración de alanina en la sangre es inversamente proporcional a la concentración de cuerpos cetónicos. La hipoalaninemia resultante, por otra parte, se asocia con reducción de la gluconeogénesis hepática. El

esquema propuesto, que adjudica un papel principal a los cuerpos cetónicos, expone un mecanismo para la reducción coordinada en la utilización y producción de glucosa en el ayuno prolongado.

Respuesta al aporte de sustratos energéticos durante el ayuno

La administración de glucosa a un sujeto que ha mantenido un período de ayuno revierte los fenómenos metabólicos descriptos. Si se aporta una pequeña cantidad de glucosa, ésta estimula la liberación de escasa cantidad de insulina, que anula la liberación de glucosa desde el hígado, probablemente suprimiendo al mismo tiempo la gluconeogénesis y la glucogenólisis. Este hecho determina un ahorro proteico y anula la degradación proteica periférica. Si se administra una cantidad grande de glucosa, tiene lugar una mayor liberación de insulina, y en este caso no solamente se produce un mecanismo hepático, sino que también es estimulada la captación periférica de glucosa. Si el aporte de glucosa supera los requerimientos energéticos del paciente, el exceso se acumula en el tejido adiposo en forma de grasas. La insulina aumenta la acumulación de lípidos en el tejido graso por tres mecanismos. Los niveles elevados de la hormona promueven la captación de glucosa y su conversión en lípidos. La insulina también estimula la captación de grasas neutras de la dieta o desde el hígado por aumento de la lipoprotein-lipasa y, por último, inhibe la lipólisis.

La insulina actúa asimismo a nivel del tejido muscular. La hormona facilita la captación de glucosa, aminoácidos y otros nutrientes, la iniciación de la síntesis de cadenas polipeptídicas y la agregación proteica a nivel ribosómico, todo lo cual determina un aumento en la síntesis y deposición proteica. La insulina probablemente también bloquea la proteólisis en forma directa, como se comprueba por la supresión de la liberación de aminoácidos desde el músculo en sujetos en ayuno a los cuales se les administra glucosa.

Luego de un ayuno prolongado, la administración de pequeñas cantidades de carbohidratos reduce significativamente la excreción urinaria de acetoacetato, β hidroxibutirato y amonio.

La respuesta metabólica en distintas situaciones de estrés y durante la administración de nutrientes puede evaluarse mediante la determinación del cociente respiratorio (RQ). Los RQ asociados con los procesos metabólicos de oxidación de carbohidratos, de proteínas y de grasas y la lipogénesis a partir de la glucosa son de 1,0, 0,8, 0,7 y 9, respectivamente. El ayuno prolongado y el semiaayuno se asocian con un RQ total de 0,7, lo cual indica que las grasas y sus derivados son la fuente energética principal en estas circunstancias.

RESPUESTA METABÓLICA DURANTE LA INJURIA Y LA SEPSIS

El gasto energético durante la injuria

El estudio de la actividad metabólica durante la injuria condujo en el pasado a la conclusión de que en la mayoría de los estados patológicos el gasto energético se incrementa. Este efecto hipermetabólico se relacionó con el estrés, la fiebre, y la estimulación del sistema nervioso simpático asociada con la enfermedad crítica. Cuando se utiliza la ecuación de Harris-Benedict como punto de referencia, la mayoría de los estudios recientes muestran que sólo el 35 al 65% de los pacientes críticos presentan esta respuesta hipermetabólica clásica. En efecto, entre el 30 y el 50% de los pacientes críticos muestran una patente de normometabolismo, con valores de gasto energético medido de $\pm 10\%$ con respecto al predecido; y hasta un 20% muestran una patente de hipometabolismo. El significado clínico de lo que parece ser una respuesta metabólica anormalmente baja no es claro, ya que este metabolismo reducido podría representar un ajuste energético más eficiente con un buen pronóstico, o por el contrario, un deterioro masivo de las respuestas metabólicas con mal pronóstico.

Existen varios mecanismos fisiológicos por los cuales la enfermedad puede afectar directa o indirectamente el gasto energético. Los mecanismos directos están caracterizados por procesos mórbidos que llevan a lo siguiente: a) estimulación del sistema nervioso simpático o liberación de catecolaminas de la médula adrenal, b) aumento en la relación disponibilidad de oxígeno/extracción de oxígeno en los tejidos periféricos, c) aumento en la liberación de hormonas tiroideas, d) aumento en la temperatura corporal, o e) aumento en la actividad motora total. Los procesos mórbidos que producen una liberación de hormonas contrarreguladoras, tales como el glucagón, cortisol y ACTH, o mediadores inflamatorios como la IL-1 o el TNF α , también pueden aumentar indirectamente el gasto energético. Cualquier proceso que minimice o reduzca los factores precedentes conducirá a una disminución en el gasto energético.

Basado en los principios fisiológicos descritos, la respuesta esperada a la enfermedad, estrés o injuria es un aumento en el gasto energético. La patente de respuesta energética a la injuria ha sido bien estudiada, y comprende una fase *ebb* y una fase *flow*. La fase inicial *ebb* se caracteriza por una depleción de volumen intravascular e hipotensión, y dura entre 8 y 12 horas. Aunque las catecolaminas, el cortisol y otras hormonas contrarreguladoras son liberadas durante este período, existe un tiempo de latencia antes de que sus efectos se hagan evidentes en los tejidos periféricos. Como resultado, el gasto energético inicial puede permanecer igual o aún disminuir, acompañado por una disminución en la temperatura corporal. La progresión desde la fase *ebb* a la fase *flow* se asocia con un aumento dramático en el gasto energético, la magnitud del cual está relacionada con el tipo, la severidad y la extensión de la injuria. Se produce una respuesta fisiológica máxima o meseta con un nivel correspondiente al 200% del gasto energético basal, en cuyo momento las capacidades respiratoria y circulatoria son máximas y cualquier insulto ulterior no puede producir un incremento mayor en el gasto energético. La duración de la fase *flow* y el retorno a un gasto

energético normal es de 7 a 10 días, excepto que se produzca un daño orgánico concomitante o que una sepsis sobreagregada complique el cuadro clínico.

El hallazgo de una respuesta metabólica inadecuadamente baja en un paciente crítico debe alertar sobre una serie de factores potenciales que pueden disminuir en forma artificial el gasto energético. Se deben eliminar los errores metodológicos de las mediciones directas de calorimetría o de los cálculos a partir de las fórmulas de gasto energético. Se deben evaluar los aportes nutricionales que pueden interferir en la interpretación de los resultados. El nivel de conciencia o de estimulación del sistema nervioso, las medicaciones y el momento de la medición deben ser adecuadamente indicados. Si se eliminan todos estos factores, la presencia de una disminución progresiva del consumo de oxígeno con el consecuente hipometabolismo puede reflejar una respuesta inapropiadamente patológica a la injuria. La ausencia o la terminación prematura de la respuesta hipermetabólica clásica puede ser un signo de mal pronóstico, reflejando un fallo del sistema neurohumoral para servirregular la maquinaria metabólica, resultando en un fracaso en la producción de energía, reducción en la utilización tisular de sustratos, metabolismo anaeróbico y acidosis láctica y, en última instancia, falla pluriparenquimatosa.

Metabolismo de los hidratos de carbono

En 1877, Claude Bernard demostró un incremento de la glucosa sanguínea como una manifestación de la respuesta a la injuria. A partir de ese momento, numerosos autores confirmaron tal hallazgo. Giddings y colaboradores, estudiando la respuesta de la insulina a la administración de glucosa después de la cirugía, formularon la hipótesis de que la hiperglicemia postquirúrgica es secundaria a un aumento de la gluconeogénesis y no a una reducción de la captación periférica, lo cual sugiere que se necesita una mayor concentración de glucosa para mantener un rango normal de captación.

El estrés asociado con la enfermedad crítica se caracteriza por la activación del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal, con la liberación de cortisol desde la glándula suprarrenal. En adición al aumento en la secreción de cortisol la respuesta del estrés se caracteriza por un marcado incremento en la liberación de norepinefrina y epinefrina así como de glucagon y hormona de crecimiento. Los niveles de insulina habitualmente son normales o disminuidos, a pesar de una resistencia periférica a la hormona. Se ha sugerido que la liberación de insulina puede estar suprimida como resultado de un aumento de la activación de los receptores alfa pancreáticos. En adición a producir resistencia insulínica, la interleuquina-1 y el $TNF\alpha$ inhiben la liberación de insulina, un efecto que parece ser dependiente de concentración. La disminución de los niveles de insulina asociados a la resistencia insulínica en presencia de un aumento en la secreción de hormonas contraregadores, produce la hiperglicemia del estrés.

La sepsis se caracteriza por una marcada resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina en esta situación es directamente proporcional a la severidad de la respuesta de estrés. Durante la sepsis, se deprime la fosforilación de la IRS-1 y la subsiguiente activación de la PI-3-kinasa inducida por la insulina, produciendo un defecto en la traslocación del receptor GLUT-4, responsable de la captación celular de glucosa mediada por la hormona. El mecanismo por el cual la

sepsis induce esta alteración no es conocido, pero puede desempeñar un rol clave el aumento en los niveles de TNF α . Las catecolaminas también inhiben la unión de la insulina, la actividad de la tiroxina-kinasa, y la traslocación de GLUT-4, directamente a través del receptor o por un mecanismo posreceptor. El bloqueo de los receptores adrenérgicos α_2 se ha demostrado que reduce la resistencia a la insulina en ratas sépticas. Los glucocorticoides alteran la captación de glucosa mediada por insulina en el músculo esquelético. La hormona de crecimiento inhibe las vías de la insulina reduciendo los receptores insulínicos y modificando su activación a través de la fosforilación de residuos de tiroxina.

Long y col. comprobaron que la producción de glucosa está acelerada en pacientes con sepsis. El incremento en la producción de glucosa durante la sepsis quirúrgica es tan grande que no puede ser inhibido por la infusión de glucosa al 5%. Los estudios en animales han confirmado la existencia de gluconeogénesis y glucólisis acelerada en el hígado. La gluconeogénesis se intensifica durante la sepsis por la acción estimulante de varias hormonas sobre enzimas involucradas en la síntesis de glucosa o por la aumentada disponibilidad en el hígado de los sustratos gluconeogénicos: alanina y lactato. Aunque el riñón también puede producir glucosa, poco es lo que se sabe con respecto a su papel en la sepsis.

Durante la sepsis, el hígado emplea todos los sustratos habituales para producir glucosa, como lactato, piruvato, glicerol, alanina y otros aminoácidos gluconeogénicos, pero la relación de utilización de estos sustratos se modifica. El aumento de la gluconeogénesis se lleva a cabo fundamentalmente por el consumo de la alanina derivada de las proteínas del músculo esquelético. El lactato también es liberado en cantidades aumentadas por el músculo y por las zonas de inflamación, y se lo utiliza para la gluconeogénesis. Los carbonos del lactato sólo contribuyen al reciclaje de la glucosa, mientras que la alanina provee carbonos a partir de los aminoácidos para resintetizar la glucosa perdida por oxidación.

Las consecuencias de los cambios metabólicos precedentes son:

- a) Balances negativos de nitrógeno y de energía.
- b) Aumento en el *pool*, en la velocidad de recambio y en la velocidad de oxidación de la glucosa.
- c) Aceleración de la conversión de glucosa en grasas, con aumento de la lipogénesis.
- d) La oxidación de la alanina durante la sepsis no puede ser inhibida por la infusión de glucosa al 5%.
- e) Existe un catabolismo acelerado de los aminoácidos de cadena ramificada en los tejidos periféricos, el cual genera alanina, la que se utiliza como sustrato gluconeogénico.
- f) La magnitud del aumento de la síntesis de glucosa depende del aporte de suficiente cantidad de sustratos al hígado.

Las células del organismo difieren en su capacidad de utilización de glucosa durante la sepsis. El músculo esquelético puede usar la glucosa disponible, los cuerpos cetónicos y los aminoácidos de cadena ramificada, como sustratos energéticos, pero disminuye la utilización de ácidos grasos libres. Sin embargo, el aumento de la salida de lactato desde el músculo indica que la intensidad de la glucólisis aerobia se halla proporcionalmente disminuida. Al mismo tiempo, la disponibilidad de cuerpos cetónicos se encuentra reducida. Como consecuencia, el catabolismo acelerado de las proteínas del músculo parece ser el principal mecanismo utilizado por el organismo durante las enfermedades febriles para obtener aminoácidos como fuentes de energía. Este proceso, en definitiva, contribuye a la aumentada producción de alanina.

Las células fagocíticas obtienen la mayor parte de su energía de la oxidación de la glucosa, en particular por la vía de la pentosa-fosfato. Los monocitos y linfocitos, en cambio, utilizan preferentemente la glutamina.

Los tejidos en proceso de cicatrización emplean a la glucosa como sustrato fundamental. El componente celular de los tejidos lesionados utiliza la glucosa convirtiéndola a lactato, el cual es reciclado en el hígado y reprocesado a nueva glucosa. Además, la glucosa es captada por el cerebro y el riñón, que la metabolizan hasta su oxidación completa.

Mientras que la aceleración de la gluconeogénesis es característica de los períodos tempranos de infección, la síntesis de glucosa no se mantiene si ésta se hace extremadamente grave. Las horas terminales de una infección letal en roedores o primates se caracterizan por un descenso de la temperatura y una virtual desaparición de la glucosa de la sangre y del glucógeno de los tejidos. Los mecanismos enzimáticos responsables de este deterioro final no son conocidos. La aparición clínica de hipoglucemia durante la sepsis en el hombre puede ser explicada por una depleción de sustrato o por una lesión directa de los hepatocitos.

Las infecciones agudas, si se producen en adultos jóvenes bien nutridos, se caracterizan por presentar una pérdida mensurable de nitrógeno orgánico. En contraste, en ancianos y en pacientes crónicamente debilitados, el balance de nitrógeno negativo suele ser mínimo. Tras la intensa pérdida inicial del nitrógeno total del organismo, los pacientes con una infección crónica entran en un estado de equilibrio relativo de nitrógeno, no obstante su aspecto caquéctico. La experiencia clínica en este grupo de pacientes sugiere que después de la depleción de los depósitos movilizables de proteínas, escasa proteína adicional puede ser degradada para generar gluconeogénesis, sin alterar las funciones vitales. La depleción prolongada de proteínas para la gluconeogénesis compromete los mecanismos de defensa y genera infección, mala cicatrización y alteración de la función de órganos vitales. Los pacientes con depleción proteica están en riesgo de hipoglucemia durante cualquier infección grave.

Metabolismo proteico

Para suplir el déficit energético que ocurre durante la injuria grave, el organismo oxida las proteínas. Este hecho se evidencia por el aumento de la pérdida de nitrógeno urinario y por el descenso del cociente respiratorio a valores de 0,83 a 0,85. Múltiples trabajos experimentales y

clínicos han demostrado que el músculo esquelético es la mayor fuente de proteínas movilizables. En pacientes con traumatismo esquelético, Long y colaboradores han comprobado que la desintegración proteica se incrementa en un 73%, mientras que la contribución muscular a esta desintegración alcanza al 60-65%. Simultáneamente con la degradación proteica aumentada, existe también un aumento de la síntesis de proteínas, pero no de la misma magnitud que la degradación.

El catabolismo proteico intracelular se lleva a cabo a través de tres vías diferentes. Primero, en el músculo esquelético existen proteínas lisosomales independientes de ATP y catepsinas B, L, H y D. Segundo, existen proteínas dependientes de Ca_2^+ y m-calpains. Por último, existe el sistema de ubiquitina dependiente de ATP. Este último sistema parece ser el más importante en la desintegración de las proteínas microfibrilares en el músculo esquelético y parece desempeñar un rol mayor en la lisis proteica en la enfermedad crítica. Los sistemas de catepsinas y calpains parecen desempeñar un rol más importante en las fases crónicas luego del trauma o la sepsis.

El empleo excesivo de las proteínas musculares para proveer energía y para la síntesis de proteínas vitales tiene como consecuencia una disminución de la masa muscular, pérdida de peso, aumento de la pérdida de nitrógeno y balance nitrogenado negativo, anergia y predisposición a la infección, alteración de la cicatrización de las heridas y finalmente falla pluriparenquimatosa y muerte. Se admite que en pacientes injuriados, pero no en normales, la insulina es capaz de revertir la pérdida masiva de nitrógeno desde el músculo sano mediante el aumento de la captación de aminoácidos de cadena ramificada a nivel celular y la disminución del eflujo de nitrógeno del músculo esquelético.

Dependiendo de la gravedad de la injuria o de la sepsis, la proteína del organismo es catabolizada a razón de 75 a 150 g/día, con el resultado de una pérdida de más de 300 a 600 g de masa magra. Además de ser antieconómica en términos energéticos, la desintegración proteica también conduce a un déficit relativo de aminoácidos esenciales, en particular los de cadena ramificada, que son utilizados en forma selectiva, preferencial y ampliamente por el músculo como fuente energética y como sustrato para la gluconeogénesis, a través de su conversión a alanina.

Se ha comprobado que en la sepsis la depleción de glutamina es más severa y de más larga duración que la que se produce en el hipercatabolismo de la injuria, al punto que en esta situación este aminoácido puede comportarse como esencial. En adición al músculo esquelético, en la sepsis precoz el pulmón se constituye en un órgano de liberación neta de glutamina. La respuesta del pulmón es corta en duración. El riñón también es un órgano de liberación de glutamina en la sepsis. Esto se asocia con una disminución en la excreción de amonio urinario. Estos cambios se producen en asociación con insuficiencia renal y sugieren que el trastorno renal en la homeostasis del balance ácido base es secundario a la alteración del metabolismo de la glutamina. La captación de glutamina por el intestino está disminuida, con un aumento subsecuente en 10 veces de la captación hepática, indicando que el hígado es el órgano principal para la utilización de glutamina durante la endotoxemia. En estos casos, el aminoácido es utilizado por el hígado para la gluconeogénesis, ureagénesis y síntesis de proteínas, nucleótidos y glutatión, siendo este último un componente esencial del sistema de defensa de antioxidantes. Los linfocitos y los monocitos utilizan *in vitro* a la glutamina como el principal sustrato metabólico, por lo que se ha postulado que

la activación del sistema inmune luego de la injuria podría asociarse con un aumento del consumo de este aminoácido.

La urea es el componente predominante de la pérdida nitrogenada, y se sintetiza primariamente en el hígado. Durante la gluconeogénesis acelerada, el grupo amino de la alanina contribuye de manera significativa a la síntesis de urea. El aumento en la utilización de aminoácidos como substratos gluconeogénicos es suficientemente grande como para explicar el 100% del aumento de la excreción urinaria de urea durante la sepsis. Una parte del exceso de nitrógeno se excreta como amonio y contribuye a la pérdida total de nitrógeno.

La secuencia de acontecimientos que llevan a la pérdida incrementada de nitrógeno puede describirse del siguiente modo:

- a) Proteólisis acelerada dentro del músculo y otros tejidos somáticos.
- b) Aumento de la producción de alanina a partir de los aminoácidos ramificados en el músculo.
- c) Aumento de la liberación de alanina por el músculo.
- d) Acelerada captación de aminoácidos plasmáticos por el hígado.
- e) Acelerada gluconeogénesis hepática a partir de los aminoácidos, en particular alanina y glutamina.

La entrada del amonio en el ciclo de la urea en el hígado conduce inicialmente a la formación de carbamilo fosfato, que reacciona con la ornitina para producir citrulina. El ácido aspártico provee el segundo átomo de nitrógeno de la urea por reacción con la citrulina para formar succinato de arginina. La urea se produce por la escisión de la arginina en ornitina y urea. Se requieren aproximadamente 35 a 40 kcal para sintetizar un mol de urea. El uso de substratos aminoácidos para la gluconeogénesis consume más energía que el empleo de lactato. En una base equimolar, los aminoácidos proveen 20% menos de energía que las cantidades equiparables de glucosa. Por lo tanto, el empleo de proteínas orgánicas como fuente energética es un proceso relativamente ineficiente.

Aunque existe una considerable pérdida de proteínas en relación con la infección sistémica, el balance nitrogenado también refleja el equilibrio entre los procesos anabólicos y catabólicos proteicos y la redistribución de nitrógeno dentro del organismo. Obviamente, el balance nitrogenado del músculo esquelético durante el estrés es negativo y la masa muscular se reduce. Sin embargo, todas las evidencias indican que hay una ganancia neta de nitrógeno por las proteínas del plasma, las cuales se sintetizan en el hígado a una velocidad acelerada durante la infección. En efecto, ciertos aminoácidos derivados de la proteólisis muscular se convierten en glucosa, mientras que otros se sintetizan en nuevas proteínas, lo cual se evidencia por el mayor eflujo de proteínas plasmáticas desde el hígado. Estas proteínas circulantes, denominadas reactantes de fase aguda, participan en la defensa del huésped contra la infección.

Se comprueba que las reservas proteicas del músculo, intestino y piel se liberan a fin de mantener la biosíntesis en áreas más críticas para la recuperación. La provisión de proteínas y energía exógenas puede ser útil para reforzar el *pool* de aminoácidos y mantener esta respuesta metabólica.

Se admite que una respuesta exagerada de las hormonas de estrés ejercerían una influencia mayor sobre el metabolismo proteico en la injuria. La adrenalina no parece ser responsable de las alteraciones del metabolismo proteico. El cortisol sería la hormona contrarreguladora con el mayor potencial para inducir un aumento del catabolismo proteico. El efecto del cortisol sobre la degradación proteica podría ser el resultado de una incapacidad de la insulina para antagonizar su efecto. El glucagón, por su parte, debe ser considerado una hormona catabólica sólo en ausencia de insulina. Por último, se admite que los efectos de la insulina sobre la cinética de las proteínas *in vivo* son dependientes del perfil particular de aminoácidos plasmáticos.

Las citoquinas, en particular el TNF α , la IL 1 y la IL 6, podrían ejercer un efecto directo u hormono-mediado sobre ciertos cambios proteicos que resultan de la injuria y de la inflamación. Se ha comprobado experimentalmente que los cambios en el metabolismo proteico que ocurren en la sepsis pueden ser inducidos por las citoquinas IL1 y el TNF α . En cultivos de tejidos, por su parte, solo la IL 6 es capaz de estimular la captación de aminoácidos por los hepatocitos. Las citoquinas, en particular la IL 6, estimulan el hígado para aumentar la síntesis y secreción de un amplio espectro de proteínas plasmáticas de fase aguda.

Metabolismo de los lípidos

A las dos horas de un trauma se constata un aumento de los ácidos grasos libres y del glicerol en el plasma. A diferencia de la hiperglicemia, que se observa en forma concomitante y que no se acompaña de un aumento de la oxidación; la movilización de las grasas se acompaña de un aumento de la oxidación de las mismas, el cual se relaciona con la severidad de la injuria durante las primeras 24 horas. Los estudios experimentales demuestran un cociente respiratorio de 0.78 que indica que el combustible predominante utilizado en este período son las grasas. En otro grupo de pacientes estudiado dentro de las ocho horas del inicio de la injuria, los ácidos grasos libres y el glicerol aumentaron en el trauma moderado, y la cetonemia se relacionó con la concentración de ácidos grasos libres. En el trauma severo, en cambio, tanto los ácidos grasos libres como los cuerpos cetónicos disminuyeron, mientras que el glicerol no varió. Aunque no se realizaron estudios de recambio, se admite que en la fase inicial del trauma la grasa se moviliza, mientras que la producción de cuerpos cetónicos está disminuida. Teleológicamente, en este estadio, el organismo injuriado moviliza los depósitos de grasa para producir energía para la recuperación durante el período en el que no existe ingesta oral. Esta traslocación de sustratos desde la periferia a los órganos viscerales es mediada por el aumento de la lipólisis, estimulada por las catecolaminas, glucagón, corticoides y probablemente el sistema nervioso simpático. Parece ser que la insulina no inhibe efectivamente la lipólisis en este período, aunque tanto la insulina como la glucosa podrían inhibir parcialmente la producción de cuerpos cetónicos por el hígado.

Esta patente de movilización precoz de las grasas en el trauma moderado y leve se diferencia de la fase *ebb* hallada en el trauma severo y en el shock. Como ya se destacó, con niveles severos de trauma tanto los ácidos grasos como los cuerpos cetónicos en sangre disminuyen más que aumentan. Esto se debería a cambios en la perfusión del tejido adiposo. Los factores productores de este descenso serían los altos niveles de catecolaminas, así como la presencia de lactato, vasopresina, hormona de crecimiento, insulina y glucagón.

Aunque las células periféricas pueden oxidar a los cuerpos cetónicos durante la infección, se ha comprobado que existe una inhibición de su producción acompañando a los cambios del metabolismo de los lípidos en el hígado. La síntesis de los cuerpos cetónicos se lleva a cabo dentro de la mitocondria. Su inhibición durante la infección puede producirse, en teoría, por uno o varios de los siguientes mecanismos: a) elevados niveles plasmáticos de insulina, b) deficiencia de carnitina en el hígado, la cual es requerida para permitir el transporte de ácidos grasos de cadena larga hacia la mitocondria en forma de ácido graso-acetilcarnitina, c) una falla en el sistema de transporte de electrones dentro de la mitocondria, d) una desorganización fisicoquímica de las funciones de la mitocondria, e) una falla en los mecanismos de β oxidación en la mitocondria, f) una inhibición de las enzimas cetogénicas y g) un efecto inhibitor sobre la cetogénesis de la síntesis de ácidos grasos fuera del hígado. Otros autores consideran que un precursor de la síntesis de los ácidos grasos, la malonil-CoA, podría inhibir la cetogénesis por la interferencia en la formación y el transporte hacia la mitocondria de las moléculas de ácidos grasos de cadena larga-acetilcarnitina.

En definitiva, la mayor parte de los requerimientos metabólicos durante los estados hipercatabólicos es provista por las grasas. En una serie de estudios utilizando infusiones de glucosa y calorimetría indirecta, los pacientes con injuria por operación, trauma o sepsis presentaron un cociente respiratorio no proteico de 0,7-0,8. Por tanto, el 70 al 80% del gasto energético en reposo provenía de la oxidación de las grasas. El hallazgo de que en la mayoría de los estados hipermetabólicos las grasas continúan siendo oxidadas y utilizadas como la principal fuente calórica ha llevado a una mejoría en la terapéutica nutricional en tales casos. El desarrollo de soluciones grasas seguras, junto con los estudios que demuestran que esta grasa exógena es efectivamente utilizada, ha conducido a un aumento en el empleo de las mismas en los regímenes de nutrición parenteral y enteral.

Respuesta metabólica al aporte energético durante el estrés y la sepsis

La demanda calórica total aumenta con el grado de estrés. Sin embargo, no es conveniente un aporte calórico masivo en condiciones de estrés grave. En general, el aporte de 1,2 por el gasto energético basal es suficiente con bajos niveles de estrés, y en condiciones críticas, el requerimiento por el gasto energético basal puede aumentar hasta 1,5-2.

Los requerimientos de distintos sustratos, por su parte, varían con la intensidad del estrés. Los niveles crecientes de estrés reducen la necesidad fraccional de glucosa y aumentan las necesidades fraccionales de ácidos grasos y aminoácidos. Por lo tanto, con elevados niveles de estrés, los requerimientos de aminoácidos aumentan a 1,5 a 2,5 g/kg/día, mientras que la demanda de glucosa disminuye a 80-100 cal/g de nitrógeno administrado.

En ausencia de aporte energético exógeno, la movilización de los triglicéridos del tejido adiposo provee la mayor parte del sustrato necesario para satisfacer los requerimientos energéticos. Los depósitos de triglicéridos hepáticos así como los ácidos grasos libres son metabolizados por las vías de la beta oxidación y de la cetogénesis. Por otra parte, los tejidos periféricos, tales como el corazón y el músculo esquelético, que son capaces de oxidar directamente los ácidos grasos libres, utilizan estas vías.

Cuando se administra una cantidad significativa de carbohidratos exógenos, la captación de los ácidos grasos libres disminuye en el tejido muscular y aumenta en el tejido adiposo, donde se acelera la reesterificación. La mayor parte de los requerimientos energéticos son satisfechos por la glucosa y la oxidación de las grasas se reduce significativamente. Además, la acetil-CoA derivada de la vía glicolítica se dirige hacia la lipogénesis. La síntesis de triglicéridos se incrementa por reesterificación de los ácidos grasos circulantes a nivel hepático y del tejido adiposo. Estos triglicéridos a su vez serán depositados o transportados como lipoproteínas de baja densidad o hidrolizados y reciclados a ácidos grasos.

Durante la nutrición parenteral total con aminoácidos y glucosa hipertónica, el RQ es de aproximadamente 1,0, lo cual indica que la glucosa es el principal sustrato energético en estas condiciones. Los RQ mayores de 1,0 son indicativos de lipogénesis. Trabajos recientes han demostrado que, en contraste con el concepto tradicional de mantener un periodo de ayuno preoperatorio, la administración de carbohidratos en este periodo no sólo reduce la resistencia a la insulina en el postoperatorio sino que también beneficia el balance de nitrógeno y la evolución clínica.

El entusiasmo inicial para la administración de dosis altas de glucosa en los regímenes de alimentación se ha atemperado por el hecho que cuando se infunden soluciones de glucosa a más de 6 mg/kg/min, se produce un aumento en el consumo de oxígeno y en la producción de CO₂, particularmente en los pacientes catabólicos, produciendo un agravamiento de la insuficiencia respiratoria con compromiso de la función ventilatoria (Tabla 3). Las altas dosis de glucosa también producen acumulación de grasas en el hígado, ictericia colostática y un aumento en el tejido adiposo. Se presume, sin embargo, que la insulina puede evitar todos estos efectos de la glucosa. Adicionalmente se sostiene que la hiperglucemia puede aumentar el riesgo de infecciones. Investigaciones recientes han demostrado una asociación entre la hiperglucemia y el deterioro de la función inmune deprimiendo la actividad opsónica por glicosilación no enzimática de las inmunoglobulinas circulantes, disminución de la proliferación de linfocitos y depresión de la actividad bactericida de los leucocitos (ver más adelante).

Tabla 3. Sumario de respuestas metabólicas ante el aporte de glucosa por encima de los requerimientos

	Desnutridos	Injuriados o sépticos
V CO ₂	↑	↑↑
V O ₂	→	↑
Oxidación de ácidos grasos libres	↓↓↓	↓
Lipogénesis	↑↑	→
Exceso de catecolaminas	→	↑
Deposición de glucógeno	↑	↑↑↑

Cuando a un paciente gravemente injuriado o séptico se le suministra un aporte elevado de carbohidratos, presenta una resistencia a su asimilación, a diferencia de lo que ocurre en el paciente con depleción. En el injuriado, las grasas endógenas continúan siendo la fuente principal de energía. De todos los estudios surge que la injuria y el estrés causan resistencia insulínica no sólo a nivel del metabolismo de carbohidratos, sino también en el de proteínas y lípidos, y que esto puede ser parcialmente contrarrestado mediante la administración de dosis farmacológicas de insulina.

Wolfe y colaboradores demostraron que, por muchas semanas luego de la injuria térmica, existe un deterioro en la captación de aminoácidos por las células musculares, resultando en una reducción de la síntesis proteica. Este fenómeno puede ser controlado mediante la administración de dosis altas de insulina acompañadas por un aporte suficiente de aminoácidos para mantener un nivel normal de los mismos en el plasma. Se admite que la administración terapéutica de insulina puede inhibir la respuesta metabólica a la injuria, permitiendo que los sustratos administrados, incluyendo las proteínas o aminoácidos, sean utilizados en forma anabólica, permitiendo una más rápida recuperación.

Recientemente se ha propuesto el empleo de hormona de crecimiento, puesto que el balance negativo de nitrógeno en los pacientes críticos podría ser parcialmente atribuible a una resistencia a la misma y a la disminuida producción y acción del factor de crecimiento I similar a la insulina (IGF-I). Algunos estudios han demostrado que la administración de altas dosis de hormona de crecimiento en sujetos normales y en pacientes críticos mejoran el balance de nitrógeno. Sin embargo, en dos estudios prospectivos en pacientes críticos, el tratamiento con altas dosis de hormona de crecimiento se asoció con peor pronóstico y aumento de la mortalidad, por lo que los mismos fueron abandonados.

El control de la glucemia en el paciente crítico

En la actualidad, es bien conocido que cualquier tipo de enfermedad aguda o injuria resulta en resistencia insulínica, intolerancia a la glucosa e hiperglucemia, manifestaciones conocidas como “diabetes de la injuria”. Las citoquinas proinflamatorias afectan la homeostasis de la glucosa en forma indirecta, a través de la estimulación de la secreción de las hormonas contraregulatorias, y en forma directa, alterando las señales de los receptores de insulina.

A diferencia de los criterios rígidos que establecen el diagnóstico de diabetes, no existen guías claras para definir la hiperglucemia en el paciente crítico. Esto explica la amplia variación en la prevalencia informada de hiperglucemia en estos pacientes, que oscila entre el 3 y el 71%. Hasta recientemente, se consideró como adecuado tolerar niveles de glucosa en sangre de hasta 220 mg/dl en el paciente crítico en ayunas. Los motivos que llevaban a tratar a pacientes con niveles más elevados era la presencia de diuresis osmótica inducida por la hiperglucemia o los intercambios fluidos intra-extracelulares cuando la glucemia era muy elevada. Se aceptaba que la hiperglucemia moderada, de hasta 220 mg/dl, en el paciente crítico era beneficiosa para órganos tales como el cerebro y las células de la sangre, que utilizan sólo glucosa para su aporte energético.

Recientemente, un estudio prospectivo, randomizado y controlado (“Estudio de Leuven”: Van den Berghe y col -2001-) fue el primero en enfrentar el dogma de la hiperglucemia del estrés como respuesta beneficiosa, y examinar el efecto de un control estricto de la glucemia (niveles entre 80 y 110 mg/dl) con el aporte exógeno de insulina sobre la mortalidad y la morbilidad en los pacientes críticos. En este trabajo, se comprobó que el control estricto de la glucosa en sangre reduce la mortalidad en terapia intensiva en los pacientes críticos en más del 40%. El efecto se hace evidente particularmente en la población de pacientes críticos con internación prolongada, en los cuales la mortalidad se reduce del 20,2% al 10,6%. A partir de este estudio, fueron múltiples los ensayos realizados tendientes a confirmar dichos resultados. Además de reducir la mortalidad, la terapéutica intensiva con insulina también previene complicaciones tales como las infecciones nosocomiales severas, la insuficiencia renal aguda, la disfunción hepática, la polineuropatía del paciente crítico, la debilidad muscular y la anemia, reduciendo además el tiempo de estadía en terapia intensiva. La mejoría sustancial en la evolución con esta medida simple se considera un progreso mayor en la era moderna de la terapia intensiva.

Utilizando un análisis de multivariancia los autores sugieren que la mejoría del control metabólico, tal como se refleja por la normoglicemia, mas que la dosis de insulina infundida por si, es responsable de los efectos beneficiosos de la terapéutica insulínica intensiva; sin embargo, como la obtención de la normoglicemia y la administración de insulina están ligados, a partir de la evidencia disponible parece probable que ambos factores jueguen un rol similar en la mejoría de la evolución.

Se admite que el control de la gluconeogénesis no es un factor mayor responsable de la normalización de los niveles de glucemia con la administración de insulina en el paciente crítico. En efecto, se ha confirmado que en el paciente crítico existe una severa resistencia insulínica a nivel del hígado, no superable por la administración exógena de la hormona. Se acepta que la insulina disminuye los niveles de glucosa predominantemente a través del aumento de la captación de glucosa por el músculo esquelético y por el tejido adiposo, que continúan siendo relativamente sensibles a los efectos de la insulina.

Para justificar los efectos favorables del control de la glicemia en el corto periodo de estadía del paciente crítico en terapia intensiva, se debe admitir que existe una acelerada toxicidad de la hiperglucemia en estos pacientes. Al momento actual se han brindado dos explicaciones para justificar tal toxicidad acelerada.

a.- *Sobrecarga celular de glucosa en el paciente crítico.* El sistema nervioso central y periférico, los hepatocitos, las células endoteliales, epiteliales e inmune, son compartimentos celulares que captan la glucosa independientemente de la insulina. Tres transportadores de glucosa, GLUT-1, GLUT-2 y GLUT-3, facilitan el transporte de glucosa independiente de insulina en estos tejidos. En prácticamente todos los tejidos, el transportador GLUT-1 asegura la captación basal de glucosa debido a su bajo Km. En los hepatocitos, las células tubulares renales, las células beta del páncreas y de la mucosa gastrointestinal, el elevado Km del transportador GLUT-2 permite que la glucosa penetre a las células directamente en equilibrio con el nivel de glucosa extracelular. En las neuronas, el transportador GLUT-3 es predominante. En condiciones normales, la hiperglucemia subregula al transportador GLUT-1, protegiendo a las células de la sobrecarga de glucosa.

Las citoquinas, la angiotensina II, la endotelina 1, el TGF- β y la hipoxia producen una sobrerregulación de la expresión y de la exposición en las membranas de los transportadores GLUT-1 y GLUT-2 en diferentes tipos celulares. Esta respuesta de estrés puede sobrepasar a la protección normal de las células contra la hiperglicemia, permitiendo la sobrecarga de glucosa intracelular. Por ello, en los pacientes críticos, caracterizados por presentar altos niveles circulantes de estos mediadores, todos los órganos que captan glucosa en forma pasiva se encuentran en riesgo teórico de sobrecarga de glucosa. En contraste, los músculos esqueléticos y el miocardio, que normalmente captan la glucosa predominantemente por vía del transportador GLUT-4 dependiente de insulina, están relativamente protegidos contra los efectos tóxicos de la glucosa circulante.

b.- *Aumento de los efectos tóxicos asociados con la fosforilación oxidativa en el paciente crítico.* Además de la sobrecarga de glucosa, las células se encuentran vulnerables a la toxicidad por la glucosa debido al aumento de la generación y o deficiente eliminación de los derivados tóxicos del oxígeno producidos por la glicólisis activada y la fosforilación oxidativa. La glucosa en el citoplasma es sometida a la glicólisis, y su metabolito piruvato es transformado en acetil-CoA, luego de lo cual, en presencia de oxígeno, participa de la cadena oxidativa generando ATP. Durante la generación de ATP por la cadena respiratoria mitocondrial, se produce en forma concomitante una pequeña cantidad de superóxido. Normalmente, 2 al 5% del oxígeno utilizado en la mitocondria es metabolizado a superóxido, el cual es luego detoxificado por la superóxido dismutasa. Cuando penetra mayor cantidad de glucosa a la célula y se forma más piruvato, también se genera mayor cantidad de superóxido. El superóxido interactúa con el NO para formar peroxinitrito, que se compleja con las proteínas. Durante la enfermedad crítica, se genera más peroxinitrito debido a que las citoquinas inducen la activación de la iNOS y ello genera mayor producción de superóxido. Es comprensible que cuando las células de los pacientes críticos son sobrecargadas con glucosa, se produce mayor cantidad de superóxido y de peroxinitrito. La nitración de los complejos proteicos mitocondriales teóricamente puede suprimir la actividad de la cadena de transferencia electrónica, deteriorar la detoxificación del superóxido, y derivar la glucosa hacia vías tóxicas, tales como la del polioliol y la hexoxamina, aumentando además la apoptosis.

La prevención de la disfunción mitocondrial inducida por la hiperglicemia en los sistemas celulares en los cuales la glucosa entra pasivamente, tales como el inmune y las células endoteliales, así como en el sistema nervioso central y periférico, puede explicar algunos de los efectos protectores de la terapéutica con insulina en el paciente crítico. El aumento de los niveles de glucosa en sangre se ha comprobado que se asocia con un aumento de las infecciones postoperatorias. La toxicidad directa de la glucosa también puede explicar, por contraparte, los efectos protectores de la

normalización de la glucemia en el sistema nervioso central y periférico. La protección del sistema nervioso periférico se evidencia por la prevención del desarrollo de polineuropatía, y la protección del sistema nervioso central por un descenso de la presión intracraniana, menor incidencia de convulsiones, diabetes insípida y mejor rehabilitación a largo plazo.

La insulina ejerce otros efectos metabólicos además del control de la glucemia. Como en el paciente con diabetes mellitus, en el paciente crítico se observa un perfil lipídico anormal. Esta dislipidemia puede ser parcialmente corregida por la terapia insulínica intensiva, con reversión prácticamente completa de la hipertrigliceridemia y un sustancial aumento pero no la normalización de los niveles séricos de colesterol HDL y LDL. Análisis de regresión logística han demostrado que la mejoría de la dislipidemia con insulina en el Estudio de Leuven explica una parte significativa de los efectos beneficiosos sobre la mortalidad y la falla orgánica, superando estos efectos los del control de la glucemia. Estos datos proveen un fuerte argumento en favor de la titulación de la insulina en las dosis que sean requeridas para lograr sus efectos metabólicos.

La enfermedad crítica también simula a la diabetes en la activación de la cascada inflamatoria, aunque la inflamación, como se refleja por los altos niveles circulantes de proteína C-reactiva en los pacientes críticos, es varias veces más pronunciada que en los pacientes diabéticos. La terapia insulínica intensiva previene la excesiva inflamación en los pacientes críticos, como lo indica el descenso de la PCR. El mecanismo exacto que explica estos efectos antiinflamatorios no se ha dilucidado.

La diabetes mellitus y la enfermedad crítica son estados hipercoagulables. En la enfermedad crítica ello puede contribuir al riesgo de fallo orgánico. Las causas en la diabetes incluyen la disfunción del endotelio vascular, el aumento de los niveles circulantes de varios factores de coagulación, la elevada activación de las plaquetas y la inhibición del sistema fibrinolítico. La terapéutica insulínica intensiva también podría modificar favorable estos cambios bioquímicos.

Las similitudes entre la enfermedad crítica y la diabetes, el poderoso efecto preventivo de la terapia insulínica intensiva sobre la septicemia, la falla orgánica múltiple y la mortalidad, la influencia de la terapia insulínica intensiva en la activación endotelial, y el balance entre la coagulación y la fibrinólisis en el paciente crítico deberán ser investigadas en detalle. Es claro que varios mecanismos están involucrados e interrelacionados en los efectos beneficiosos de la terapia insulínica intensiva en el paciente crítico. Es evidente que los efectos directos en la prevención de la hiperglucemia así como los distintos efectos metabólicos y no metabólicos de la insulina que ocurren en forma concomitante con el control de la glicemia desempeñan un rol. Sin embargo, no se conoce en el momento actual la contribución relativa de estos diferentes mecanismos.

Si bien las conclusiones de los estudios recientemente realizados son coincidentes en el sentido de la utilidad del mantenimiento de un control estricto de los niveles de glicemia, existen varios obstáculos para la implementación de esta metodología terapéutica en unidades que no cuentan con personal adecuadamente entrenado y médicos capaces de monitorear correctamente cada situación particular. Para cumplimentar los objetivos precedentes, es conveniente desarrollar y evaluar un protocolo de terapia insulínica intensiva. En nuestra Unidad hemos adoptado el protocolo de Kanji y col., tal como se indica en la Tabla 4.

Tabla 4.- Protocolo de terapéutica insulínica intensiva (Kanji y col.).

Administrar una infusión de glucosa en cantidades aproximadas de 200 g/día

Preparar una infusión de insulina de concentración conocida (1U/mL o 0,1 U/mL)

Infusión inicial de insulina: realizar determinación de glucosa en sangre; cuando la glucosa supera los 110 mg/dl, iniciar la infusión de insulina según el siguiente esquema:

Glucosa en sangre (mg/dl)	<110	111-140	141-210	>210
Infusión de insulina (U/hora)	-	1	2	3

Ajuste de dosis: medir los niveles de glucosa en sangre cada 1-2 horas y ajustar la dosis de insulina como sigue:

Glucosa en sangre (mg/dl)	Ajuste de la infusión de insulina
0-45	Suspender la infusión de insulina. Administrar 25 ml de dextrosa 50% y reevaluar el nivel de glucosa en sangre en 30 min. Cuando el nivel de glucosa en sangre supere los 110 mg/dl reiniciar la infusión de insulina al 50% de la infusión previa
46-70	Suspender la infusión de insulina. Evaluar la glucosa en sangre en 30 minutos. Si es igual o menor que la lectura anterior a la suspensión de la insulina, infundir 25 ml de dextrosa al 50% y reevaluar en 30 minutos. Cuando el nivel de glucosa supere los 110 mg/dl, reiniciar la infusión de insulina al 50% de la infusión previa
71-80	Si se están infundiendo >5 U/hora, disminuir la infusión en 2 U/hora Si se están infundiendo ≤5 U/hora, disminuir la infusión en 0,5 U/hora
81-110	Continuar igual
111-145	Si el nivel de glucosa es menor que el examen anterior: no cambiar Si el nivel de glucosa es el mismo o mayor que el examen anterior: aumentar la infusión en 0,5 U/hora
146-180	Si el nivel de glucosa es menor que el examen anterior: no cambiar Si el nivel de glucosa es el mismo o mayor que el examen anterior: aumentar la infusión en 1 U/hora
181-250	Si el nivel de glucosa es menor que el examen anterior: no cambiar Si el nivel de glucosa es el mismo o mayor que el examen anterior: aumentar la infusión en 1,5 U/hora
251-400	Aumentar la infusión en 2 U/hora. Si el nivel de glucosa es mayor de 251 mg/dl por tres exámenes consecutivos, aumentar la infusión de insulina en un 50%. Evaluar el nivel de glucosa cada 30 minutos.
>400	Evaluación por especialista

Si la infusión de glucosa es suspendida en forma temporaria, también se debe suspender la infusión de insulina, excepto en los diabéticos tipo 1

Si en cualquier momento la glucosa en sangre disminuye en >50%, disminuir la infusión de insulina en un 50% (Ej. de 8 U/h a 4 U/h) y reevaluar la glucosa en sangre en una hora

Si el nivel de glucosa no disminuye a menos de 180 mg/dl en ocho horas luego de la iniciación del protocolo, indicar una dosis en bolo de insulina

BIBLIOGRAFÍA

Baue A.: Nutrition and metabolism in sepsis and multisystem organ failure. Surg Clin North Amer 71:549-1991

Boulanger B., Nayman R., McLean R.: What are the clinical determinants of early energy expenditure in critically injured adults? J Trauma 37:969-1994

Cahill G.: Starvation in man. N Engl J Med 282:668-1970

Chiolero R., Kudsk K.: Current concepts in nutrition delivery in critically ill patients: route, insulin, and economics. Curr Opin Clin Nut Metab Care 7:157-2004

Clevenger F.: Nutritional support in the patient with the Systemic Inflammatory Response Syndrome. Amer J Surg 165:S68-1993

Clowes G.: Energy metabolism and proteolysis in traumatized and septic man. Surg Clin North Amer 56:1169-1976

Corstjens A., van der Horst I., Zijlstra J.: Hyperglycaemia in critically ill patients: marker or mediator of mortality? Crit Care 10:216-2006

Cuthbertson D.: Metabolic response to injury and its nutritional implications: retrospect and prospect. J Parent Ent Nutr 3:108-1979

Cynober I.: Can arginine and ornithine support gut functions?. Gut S1:42-1994

Elwyn D.: Energy expenditure in surgical patients. Surg Clin North Amer 61:545-1981

Elwyn D.: Energy expenditure and artificial nutrition in critically ill patients. Intens and Crit Care Digest 11:45-1992

Friedman M.: Control of energy intake by energy metabolism. Am J Clin Nutr 62:S1096-1998

Gore D., Chinkes D., Hegggers J. : Association of hyperglycaemia with increased mortality after severe burn injury. J Trauma 51:540-2001



Kanji S., Singh A., Tierney M.: Standardization of intravenous insulin therapy improves the efficiency and safety of blood glucose control in critically ill adults. *Intensive Care Med* 30:804-2004

Kudsk K., Miard G., Wojtysiak S.: Visceral protein response to enteral versus parenteral nutrition and sepsis in patients with trauma. *Surgery* 116:561-1994

Long C., Lowry S.: Hormonal regulation of protein metabolism. *J Parent and Enter Nutr* 14:555-1990

Long C., Nelson K., Akin J.: A physiologic basis for the provision of fuel mixtures in normal and stressed patients. *J Trauma* 30:1077-1990

Long C., Nelson K., Geiger J.: Effect of amino acid infusion on glucose production in trauma patients. *J Trauma, Injury, Infec and Crit Care* 40:335-1996

Ljungqvist O., Thorell A., Efendic S.: Glucose infusion instead of preoperative fasting reduces postoperative insulin resistance. *J Am Coll Surg* 178:329-1994

Marik P., Raghavan M.: Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med* 30:748-2004

Martinez-Riquelme A., Allison S.: Insulin revisited. *Clinical Nutrition* 22:7-2003

McMullin J., Brozek J., Jaeschke R.: Glycemic control in the ICU: a multicenter survey. *Intensive Care Med* 30:798-2004

Meguid M.: Uncomplicated and stressed starvation. *Surg Clin North Amer* 61:529-1981

Mesotten D., Van den Berghe G.: Clinical potential of insulin therapy in critically ill patients. *Drugs* 63:625-2003

Ortiz Leyba C., Ortiz Moyano C., Jimenez F.: Nutritional support in severe sepsis. *Clin Pulm Med* 10:26-2003

Owen O., Smalley K., D'Alessio D.: Protein, fat, and carbohydrate requirements during starvation: anaplerosis and cataplerosis. *Amer J Clin Nutr* 68:12-1998

Rood E., Bosman R., del Spoel J.: Use of a computerized guideline for glucose regulation in the intensive care unit improved both guideline adherence and glucose regulation. *J Am Med Inform Assoc* 12:1762-2005

Ruokonen E., Takala J.: Dangers of growth hormone therapy in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Met Care* 5:199-2002

Santos J.: Nutrition, infection, and immunocompetence. *Infec Dis Clin North Amer* 8:243-1994

Solano T., Totaro R.: Insulin therapy in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 7:199-2004





Souba W.: Interorgan ammonia metabolism in health and disease. J Parent and Enter Nutr 11:569-1987

Stahl W.: Acute phase protein response to tissue injury. Crit Care Med 15:545-1987

Stein T., Buzby G.: Protein metabolism in surgical patients. Surg Clin North Amer 61:519-1981

Strean S., Hill G.: Nutritional support in the management of critically ill patients in surgical intensive care. World J Surg 11:194-1987

Takala J., Ruokonen E., Webster N.: Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. New Engl J Med 341:785-1999

Van den Berghe G., Wouters P., Weeks F.: Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 345:1359-2001

Van den Berghe G., Wouters P., Bouillon R.: Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. Crit Care Med 31:359-2003

Van den Berghe G.: How does blood glucosa control with insulin save lives in intensive care? J Clin Invest 114:1187-2004

Wilmore D.: Pathophysiology of the hypermetabolic response to burn injury. J Trauma 30: S84-1990

Wolfe R., Durkot M., Allsop J.: Glucose metabolism in severely burned patients. Metabolism 28:1031-1979

Ziegler T., Gatzert C., Wilmore D.: Strategies for attenuating protein catabolic responses in the critically ill. Annu Rev Med 45:459-1994

