

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE FARMACIA

*Departamento de Fisiología*

CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

*Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos*



**ALTERACIONES EN EL METABOLISMO PROTEICO  
Y SOPORTE NUTRICIONAL EN PACIENTE CRÍTICO CON  
SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA**

**HICHAM BOUHARRAS EL IDRISI**

Tesis Doctoral Internacional

2016

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales

Autor: Hicham Bouharras el Idrissi

ISBN: 978-84-9163-041-8

URI: <http://hdl.handle.net/10481/44301>

***Alteraciones en el metabolismo proteico  
y soporte nutricional en paciente crítico con  
Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica***

***Memoria que presenta para aspirar al Grado de Doctor Internacional***

***por la Universidad de Granada el Licenciado***

***Hicham Bouharras El Idrissi.***

**Esta Tesis Doctoral Internacional ha sido realizada bajo la dirección  
de:**

***Directora  
Dra. D<sup>a</sup> Elena María  
Planells del Pozo***

***Director  
Dr. D Jorge Molina López***

***Ldo. Hicham Bouharras El Idrissi***

***Aspirante al Grado de Doctor Internacional***

**Granada, 2016**



**Dra. D<sup>a</sup>. Elena María Planells del Pozo, Profesora Titular de Fisiología de la Universidad de Granada,**

**y Dr. D. Jorge Molina López, Investigador de la Universidad de Granada**

**Directores de la Memoria de Tesis Doctoral Internacional de título: “Alteraciones en el metabolismo proteico y soporte nutricional en paciente crítico con Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica”, realizada por el Licenciado Hicham Bouharras El Idrissi, autorizan su presentación ante el tribunal que en su día se designe.**

**Y para que así conste, y en cumplimiento de las disposiciones vigentes, firman la presente Tesis Doctoral a 20 de Septiembre de 2016.**

**Fdo. Elena M<sup>a</sup> Planells del Pozo**

**Fdo. Jorge Molina López**





*El trabajo de investigación que constituye esta Tesis Doctoral titulada **“ALTERACIONES EN EL METABOLISMO PROTEICO Y SOPORTE NUTRICIONAL EN PACIENTE CRÍTICO CON SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA”**, se engloba en el marco de los Proyectos de Investigación financiados por el Plan Propio de la Universidad de Granada y por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) del Instituto de Salud Carlos III, de referencias PII0/1993, realizados en las Unidades de Cuidados Intensivos de los Hospitales Virgen de las Nieves, San Cecilio, General de Baza y Santa Ana de Motril, de Granada, gestionado por el FIBAO, y en el Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos “José Mataix” del Centro de Investigación Biomédica y el Departamento de Fisiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada, en colaboración con la Unidad de Nutrición y Dietética del Hospital Virgen de las Nieves de Granada.*





## *Agradecimientos*



## **Agradecimientos**

Desde estas líneas quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que de un modo u otro me han apoyado y ayudado en la culminación de la presente Tesis Doctoral Internacional. En particular, mis agradecimientos van dirigidos a las siguientes personas:

Al Dr. D. Antonio Pérez de la Cruz, Especialista en Medicina Intensiva y Jefe de la Unidad de Nutrición del Hospital Virgen de las Nieves, por haberme guiado y permitido trabajar en el hospital, haciendo las cosas mas fáciles en la fase de selección de los pacientes y recogida de las muestras.

Me gustaría realizar un agradecimiento especial a mis directores Dra. Elena María Planells del Pozo y Dr. Jorge Molina López por su paciencia, conocimientos y dedicación. Este trabajo no se habría podido realizar sin ellos.

A la Dra. Gabriela Lobo Támer por su generosidad, y a las personas del Hospital, médicos, personal de laboratorio, gracias ellos ha sido posible llevar a cabo este estudio.

Un agradecimiento especial a los pacientes y personas que han participado como sujetos de estudio, ya que sin ellos esta tesis no se habría podido llevar a cabo.

A mis padres, por sus consejos, ánimos y apoyo. Por hacer de mí una mejor persona a través de su ejemplo de honestidad y entereza. Por ser parte fundamental para poder equilibrar la balanza personal y profesional.

A mi mujer, por ser una parte muy importante de mi vida, por haberme apoyado en las buenas y en las malas, sobre todo por su paciencia y comprensión incondicional.

A mi familia, mis hermanos y hermanas, mis sobrinos, mis primos,... por prestar su apoyo y colaboración.

A mis amigos por confiar y creer en mí y haber hecho de mi etapa universitaria un trayecto de vivencias que nunca olvidaré. A todos los que fueron mis compañeros de piso, por compartir conmigo momentos buenos y malos.



***“Si supiese qué es lo que estoy haciendo,  
no le llamaría investigación, ¿verdad?”***

Albert Einstein (1879-1955) Físico y Científico alemán.

***“Si no conozco una cosa, la investigaré”***

Louis Pasteur (1822-1895) Químico y Microbiólogo francés.



## *Abreviaturas*





## ABREVIATURAS.

AA	Aminoácidos
AACR	Aminoácidos de Cadena Ramificada
AAE	Aminoácidos Esenciales
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone
ADH	Antidiuretic Hormone
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AGA	American Gastroenterological Association
AH	Albúmina Humana
AINE	Antiinflamatorios No Esteroides
Ala	Alanina
ALH	Antígeno Leucocitario Humano
ALT	Alanino aminotransferasa
AMA	American Medical Association
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
Arg	Arginina
Asn	Asparagina
Asp	Ácido aspártico
ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
AST	Aspartato aminotransferasa
BMI	Body Mass Index
C	Carbono
CDR	Cantidades Diarias Recomendadas
Cit	Citrulina
CPK	Creatine Phosphokinase
Cu	Cobre
Cys	Cisteína
DC	Depleción Celular
DMO	Disfunción Multiorgánica
DRI	Dietary Reference Intake
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
FA	Función Alterada
Fe	Hierro
FMO	Fallo Multiorgánico
GER	Gasto Energético en Reposo
GGT	Gamma Glutamyl Transpeptidasa
GI	Gastrointestinal
Gln	Glutamina
Glu	Ácido Glutámico
Gly	Glicina
GRB	Gasto Energético Basal
H	Hidrógeno
HC	Hidratos de Carbono
HDL	High Density Lipoprotein Cholesterol
HEA	Hidroxietil Almidón
His	Histidina
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
I	Yodo
I-Leu	Isoleucina
IDR	Ingestas Diarias Recomendadas
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IMC	Índice de Masa Corporal
LDL	Low Density Lipoprotein Cholesterol
Leucina	Leu
Lys	Lisina

Met	Metionina
MG	Masa Grasa
Mg	Magnesio
MM	Masa Magra
N	Nitrógeno
NA	Nutrición Artificial
NE	Nutrición Enteral
NES	Nutrición Enteral por Sonda
NP	Nutrición Parenteral
NPC	Nutrición Parenteral Central
NPP	Nutrición Parenteral Periférica
O	Oxígeno
OMS	Organización Mundial de la Salud
ON	Oxido Nítrico
Orn	Ornitina
P	Fósforo
PA	Pliegue Abdominal
PB	Pliegue Bicipital
PCA	Pliegue Cutáneo Abdominal
PCP	Porcentaje de Cambio de Peso
PCR	Proteína C-Reactiva
PCS	Pliegue Cutáneo Subescapular
PCT	Pliegue Cutáneo Tricipital
Phe	Fenilalanina
PI	Pliegue supraíliaco
PPI	Porcentaje de Peso Ideal
PPU	Porcentaje de Peso Usual
PS	Pliegue Subescapular
PT	Pliegue Tricipital
RDA	Recommended Dietary Allowences
S	Azufre
SAH	Solución de Albúmina Humana
SDMO	Síndrome de Disfunción Multiorgánica
SENPE	Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral
Ser	Serina
SN	Soporte Nutricional
SOFA	Sequential Organ Failure Assesment
SRIG	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Generalizada
SRIS	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
STH	Somatotrophic Hormone
Tau	Taurina
TCA	Tablas de Composición de Alimentos
TCF	Tasa Catabólica Fraccional
Thr	Treonina
TNF	Tumor Necrosis Factor
Trp	Triptófano
Tyr	Tirosina
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
Val	Valina
VEN	Valoración del Estado Nutricional
VGS	Valoración Global Subjetiva
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
VR	Valores de Referencia

*Índice*



## ÍNDICE.

<b>DESCRIPCIÓN RESUMIDA DEL PROYECTO DE TESIS.</b> .....	<b>3</b>
<b>Capítulo I. Justificación, Hipótesis y Objetivos del estudio.</b> .....	<b>4</b>
<b>Capítulo II. Antecedentes bibliográficos</b> .....	<b>5</b>
<b>Capítulo III. Sujetos y metodología</b> .....	<b>6</b>
<b>Capítulos IV y V. Resultados y discusión del estudio.</b> .....	<b>7</b>
<b>Capítulo VI. Conclusión general del estudio.</b> .....	<b>10</b>
<b>DESCRIPTION RÉSUMÉE DU PROJET DE THÈSE.</b> .....	<b>13</b>
<b>Chapitre I. Justification, Hypothèse et Objectifs de l'étude.</b> .....	<b>14</b>
<b>Chapitre II. Antécédents bibliographiques</b> .....	<b>15</b>
<b>Chapitre III. Les patients et la méthodologie.</b> .....	<b>16</b>
<b>Chapitres IV et V. Résultats et discussion de l'étude.</b> .....	<b>17</b>
<b>Chapitre VI. Conclusion générale de l'étude.</b> .....	<b>20</b>
<b>JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.</b> .....	<b>23</b>
<b>1.1. Hipótesis</b> .....	<b>24</b>
<b>1.2. Objetivos.</b> .....	<b>25</b>
<b>ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS DEL ESTUDIO.</b> .....	<b>29</b>
<b>2.1 Antecedentes históricos.</b> .....	<b>29</b>
<b>2.2. Concepto de Nutrición.</b> .....	<b>31</b>
<b>2.3. Las proteínas.</b> .....	<b>32</b>
2.3.1. Composición química y clasificación de las proteínas. ....	32
2.3.2. Aminoácidos.....	32
2.3.3. Péptidos y el enlace peptídico. ....	33
2.3.4. Valor biológico de las proteínas. ....	34
2.3.5. Necesidades diarias de proteínas. ....	34
2.3.6. Funciones de las proteínas.....	36
<b>2.4. Características generales de una población sana y enferma.</b> .....	<b>38</b>
2.4.1. Características de la población sana. ....	38
2.4.2. Características de la población enferma. Paciente crítico.....	38
<b>2.5. Paciente crítico.</b> .....	<b>39</b>
2.5.1. Paciente crítico y el SRIS. ....	40
2.5.2. Escalas de gravedad de uso en UCI.....	41
2.5.3. Alteraciones metabólicas en el SRIS.....	46
<b>2.6. Las proteínas en el paciente crítico.</b> .....	<b>52</b>
2.6.1. Albúmina. ....	52
2.6.2. Prealbúmina. Marcador de evaluación nutricional en el paciente crítico. ....	55
2.6.3. Ferritina. ....	56

2.6.4. Transferrina .....	57
2.6.5. Otras proteínas.....	58
<b>2.7. Aminoácidos en el paciente crítico. ....</b>	<b>60</b>
2.7.1. Aspectos generales.....	60
2.7.2. La Glutamina.....	61
2.7.3. Arginina y Citrulina.....	64
2.7.4. Aminoácidos de cadena ramificada.....	68
2.7.5. Otros aminoácidos.....	71
<b>2.8. Valoración del estado nutricional.....</b>	<b>73</b>
2.8.1. Introducción.....	73
2.8.2. Métodos para la VEN.....	74
2.8.3. Valoración bioquímica del estado nutricional.....	128
<b>SUJETOS Y METODOLOGÍA.....</b>	<b>137</b>
<b>3.1. Diseño del estudio.....</b>	<b>137</b>
3.1.1. Sujetos del estudio y criterios de inclusión.....	137
3.1.2. Tipo de muestreo.....	141
3.1.3. Recogida de datos.....	141
<b>3.2. Metodología.....</b>	<b>142</b>
3.2.1. Determinaciones antropométricas.....	142
3.2.2. Análisis y valoración de la ingesta dietética.....	144
3.2.3. Tratamiento de la muestra.....	152
3.2.4. Evaluación bioquímica.....	154
3.2.5. Determinación del perfil de aminoácidos.....	155
<b>3.3. Análisis estadístico de los datos.....</b>	<b>158</b>
<b>3.4. Limitaciones del estudio.....</b>	<b>159</b>
<b>RESULTADOS DEL ESTUDIO.....</b>	<b>163</b>
<b>4.1. Análisis descriptivo.....</b>	<b>163</b>
4.1.1. Características de la muestra.....	163
4.1.2. Valoración antropométrica.....	165
4.1.3. Ingesta/aporte de energía y macronutrientes.....	168
4.1.4. Perfil bioquímico. Estudio comparativo grupo de referencia-paciente crítico.....	170
<b>4.2. Estudio de asociación bivalente entre la severidad del paciente con los marcadores clínico-nutricionales.....</b>	<b>173</b>
<b>4.3. Estudio de regresión multivariante entre la severidad del paciente crítico y los parámetros clínico nutricionales.....</b>	<b>177</b>
<b>4.4. Resultados respecto a los aminoácidos.....</b>	<b>179</b>
4.4.1. Análisis descriptivo.....	179

4.4.2. Análisis descriptivo bivariante. Correlación entre los valores de los parámetros bioquímicos y los aminoácidos en el estudio. ....	180
<b>DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS. ....</b>	<b>187</b>
<b>5.1. Respecto a la metodología empleada en el estudio. ....</b>	<b>188</b>
<b>5.2. Características de la muestra. ....</b>	<b>189</b>
<b>5.3. Inflamación y escalas de gravedad. ....</b>	<b>190</b>
5.3.1. Inflamación. ....	190
5.3.2. Escalas de gravedad. ....	191
<b>5.4. Influencia de las escalas de gravedad en los diferentes parámetros proteicos y clínico-nutricionales. ....</b>	<b>193</b>
<b>5.5. Valoración del estado nutricional. ....</b>	<b>195</b>
5.5.1. Proteínas: albúmina, prealbúmina y transferrina. ....	196
<b>5.6. Aminoácidos. ....</b>	<b>201</b>
<b>CONCLUSIONES DEL ESTUDIO. ....</b>	<b>207</b>
<b>CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE. ....</b>	<b>213</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. ....</b>	<b>219</b>
<b>ANEXOS. ....</b>	<b>255</b>





## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.

### Tablas.

<b>Tabla 1.</b> Tipo de proteínas y sus principales funciones.....	36
<b>Tabla 2.</b> Fases de transcurso de la enfermedad según se considere aguda o crónica. ....	40
<b>Tabla 3.</b> Escalas de puntuación SOFA. ....	42
<b>Tabla 4.</b> Sistema de puntuación APACHE II. ....	45
<b>Tabla 5.</b> Puntuación APACHE II según la edad.....	46
<b>Tabla 6.</b> Características de las fases del estrés metabólico.....	48
<b>Tabla 7.</b> Metodología para la VEN.....	75
<b>Tabla 8.</b> Modelo multicompartimental.....	78
<b>Tabla 9.</b> Valores medios de peso corporal según la MM y grasa corporal total o MG en función del sexo. ....	79
<b>Tabla 10.</b> Recomendaciones de macronutrientes en personas sanas y pacientes. ....	117
<b>Tabla 11.</b> Recomendaciones micronutrientes en paciente crítico.....	117
<b>Tabla 12.</b> Grados de desnutrición a partir de parámetros bioquímicos nutricionales..	133
<b>Tabla 13.</b> Recomendaciones para el aporte energético en función del IMC. ....	146
<b>Tabla 14.</b> Fórmulas y suplementos administrados a los pacientes durante su estancia en UCI. ....	148
<b>Tabla 15.</b> Valoración y clasificación del grado de estrés..	151
<b>Tabla 16.</b> Selección de la dieta en función del peso del paciente y el grado de estrés.	152
<b>Tabla 17.</b> Patrón de aminoácidos.....	156
<b>Tabla 18.</b> Soluciones tampón y gradientes de fuerza iónica y temperatura utilizados en los análisis de aminoácidos por HPLC.....	157
<b>Tabla 19.</b> Características generales de la muestra. ....	164
<b>Tabla 20.</b> Evaluación del grado de desnutrición según los valores de albúmina, prealbúmina y transferrina al inicio y a los siete días de estancia en UCI. ....	165
<b>Tabla 21.</b> Resultados de peso, talla e IMC del grupo referencia. ....	165
<b>Tabla 22.</b> Resultados de grado de malnutrición según IMC en el grupo referencia....	166
<b>Tabla 23.</b> Resultados de peso, talla e IMC de los pacientes críticos. ....	166
<b>Tabla 24.</b> Resultados de grado de malnutrición según IMC en paciente crítico. ....	167

<b>Tabla 25.</b> Porcentaje de individuos críticos con desnutrición proteica. ....	167
<b>Tabla 26.</b> Ingesta/aporte de energía y macronutrientes. ....	169
<b>Tabla 27.</b> Mediciones bioquímicas y biomarcadores de estado nutricional y de vitaminas en el grupo referencia y crítico. ....	172
<b>Tabla 28.</b> Correlaciones bivariadas entre los parámetros bioquímicos relacionados con la gravedad, inflamación y nutrición de acuerdo con los VR. Evolución durante 7 días.....	175
<b>Tabla 29.</b> Factores asociados con la gravedad de pacientes en estado crítico (APACHE II) en el análisis multivariante tanto en la admisión como al séptimo día de estancia en UCI (n = 115).....	177
<b>Tabla 30.</b> Perfil de AA en pacientes críticos al ingreso en UCI.....	180
<b>Tabla 31.</b> Correlación bivalente de <i>Pearson</i> entre los aminoácido y diferentes parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo proteico.....	181
<b>Tabla 32.</b> Análisis de contingencia entre la severidad del paciente crítico y la alteración de los parámetros relacionados con el metabolismo proteico al ingreso y al séptimo día de estancia en UCI.....	198

## Figuras.

<b>Figura 1.</b> Respresentación gráfica de un enlace peptídico. ....	34
<b>Figura 2.</b> Fases del estrés metabólico en el SRIS.....	47
<b>Figura 3.</b> Respresentación esquemática del metabolismo de los AA, la integración de las condiciones particulares de los pacientes críticamente enfermos. ....	67
<b>Figura 4.</b> Metabolismo de los AACR en músculo e hígado.....	69
<b>Figura 5.</b> Límites comparativos entre salud y enfermedad.....	74
<b>Figura 6.</b> Fases en el establecimiento de una deficiencia.....	76
<b>Figura 7.</b> Composición corporal, expresada en agua, proteínas, grasa y otros (minerales, HC) .....	80
<b>Figura 8.</b> Clasificación de sobrepeso y obesidad según el IMC.....	83
<b>Figura 9.</b> Índice nutricional de relación peso/talla .....	84
<b>Figura 10.</b> Perspectiva actual de la valoración de las proporciones del cuerpo humano de relevancia para pacientes amputados. Asociación Americana de Dietética .....	87
<b>Figura 11.</b> Algoritmo de decisión clínica: ruta del SN.....	101
<b>Figura 12.</b> Diseño del estudio.....	140
<b>Figura 13.</b> Asociación entre las concentraciones séricas de marcadores de: gravedad, inflamación y nutrición y los niveles séricos de diferentes parámetros experimentales de la enfermedad crítica. ....	192
<b>Figura 14.</b> Evolución en la concentración de parámetros en suero de pacientes con niveles fuera de la normalidad.....	194
<b>Figura 15.</b> Representación gráfica de la tabla de contingencia (tabla 32) para determinar si existen asociaciones entre las escalas de gravedad y parámetros proteicos durante 7 días.....	199
<b>Figura 16.</b> Relación entre la gravedad de los pacientes críticamente enfermos representados como APACHE II y SOFA, y la alteración de parámetros clínico-nutricionales al ingreso y durante la estancia en UCI. ....	200
<b>Figura 17.</b> Asociación entre las concentraciones séricas de marcadores de gravedad APACHE y SOFA y los niveles séricos de diferentes AA .....	202



## *Descripción Resumida del Proyecto de Tesis*



## **DESCRIPCIÓN RESUMIDA DEL PROYECTO DE TESIS.**

La presente tesis se estructura en capítulos, cada de uno de los cuales se encarga de explicar las fases de desarrollo del proyecto de tesis, entre los que se incluyen:

**Capítulo I.** Se presenta la **justificación**, la **hipótesis** y los **objetivos** principales del estudio.

**Capítulo II.** Los **antecedentes bibliográficos** que aportan una información detallada del tema, justificando el proyecto de tesis realizado.

**Capítulo III.** Describe el apartado que informa sobre la **población** y la **metodología** empleados.

**Capítulo IV y V.** Muestra los **resultados** del presente estudio así como la **discusión** referente a los mismos.

**Capítulo VI.** Aporta las **conclusiones** principales y secundarias del presente trabajo.

**Capítulo VII.** Se muestran las **referencias bibliográficas** consultadas para la elaboración del trabajo.

**Capítulo VIII.** **Anexos** con información referente al consentimiento informado.

## **Capítulo I. Justificación, Hipótesis y Objetivos del estudio.**

El control de la alimentación y del estado nutricional es de particular importancia tanto en la atención al individuo sano como en el tratamiento del enfermo. El aumento de los requerimientos metabólicos del paciente hace de la valoración nutricional un factor indispensable de todo procedimiento terapéutico para el paciente.

### **Hipótesis.**

El paciente crítico presenta una situación hipercatabólica y de alto grado de estrés metabólico que puede sumarse a la aparición del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS). Esta situación mantenida, altera el perfil proteico ya que este estado consume la reserva proteica orgánica, lo que deriva en la disfunción de múltiples órganos y en la muerte.

### **Objetivo general.**

Evaluación del estatus proteico en pacientes críticos con SRIS ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), y su asociación con la gravedad y la inflamación, estudiando su evolución durante la estancia de una semana.

### **Objetivos específicos.**

- [1] Valorar el estado nutricional general de pacientes críticos seleccionados ingresados en UCI durante 7 días al inicio y al final, mediante las evaluaciones antropométrica, de aporte nutricional y bioquímica.
- [2] Evaluar el estatus proteico y aminoacídico de los pacientes al inicio y al final de estancia en UCI.
- [3] Estudiar la evolución de los parámetros proteicos y su asociación con la gravedad y los niveles de otros parámetros inflamatorios y nutricionales.



## **Capítulo II. Antecedentes bibliográficos.**

El trauma y las infecciones severas causan cambios metabólicos notables en los pacientes. La lesión o la aparición de complicaciones pueden dar lugar a la generalización del proceso, iniciándose el conocido SRIS como una respuesta adaptativa dirigida a controlar la enfermedad subyacente, la reparación del tejido dañado y para sintetizar sustratos.

El paciente crítico con SRIS sufre un estrés metabólico que aumenta dramáticamente la proteólisis muscular, que deriva en una desnutrición proteico-energética en un corto espacio de tiempo. Esta situación clínica grave puede afectar a las funciones bioquímicas, fisiológicas e inmunológicas que compromete el estado de salud del individuo, contribuyendo a prolongar el tiempo de ingreso y el riesgo de desarrollar complicaciones graves durante el periodo hospitalario.

El presente trabajo estudia el metabolismo proteico en paciente mayor de edad que ingresa en UCI del área provincial de Granada, que reúnen criterios específicos, con el fin de valorar su situación nutricional en este momento tan importante en la que se puede intervenir, mejorando su evolución durante la estancia, y optimizando su tratamiento y su calidad de vida.

### **Capítulo III. Sujetos y metodología.**

El diseño del estudio se basa en un modelo multicéntrico, prospectivo, observacional y analítico, en personas sanas (referencia) y en pacientes críticos a los que se realizó un seguimiento durante 7 días de estancia en UCI en diferentes hospitales de la provincia de Granada, en el sur de España.

En el organigrama expuesto en el apartado del diseño de estudio de la tesis (Figura 12), muestra el procedimiento llevado a cabo desde la selección de los sujetos, tanto el grupo referencia como pacientes críticos, hasta la obtención de los resultados finales para su posterior análisis.

Los sujetos referencia sanos adultos seleccionados servirán de referencia para poder comparar los niveles clínico-nutricionales de los pacientes críticos con valores normales de personas procedentes de similar ámbito geográfico/hospitalario.

Algunos de los criterios de inclusión se basaron en que todos los pacientes incluidos en el estudio presentaban una escala de gravedad APACHE II (Acute physiology and chronic health evaluation)  $\geq 15$  y SRIS. Se obtuvo el consentimiento informado firmado de los pacientes y la aceptación del Comité Ético del centro.

Se recogieron las muestras después de la estabilización hemodinámica y se midieron el SOFA (Sequential organ failure assessment), las variables clínicas de metabolismo proteico como urea, creatinina, ácido úrico, bilirrubina total, albúmina, prealbúmina, transferrina, ferritina, hierro y proteínas totales, así como los perfiles enzimático y aminoacídico. También se midió el parámetro de inflamación Proteína C-reactiva (PCR). Todas las variables fueron recogidas tanto en el día 0 como en día 7 de estancia.

La metodología aplicada para la evaluación del estado nutricional de los pacientes incluidos en el estudio incluye una valoración antropométrica, la valoración de adecuación de ingesta de nutrientes (en especial aporte de proteínas durante la estancia), y la valoración bioquímica, en la que se han determinado los biomarcadores clínico-nutricionales, proteicos y los AA, anteriormente comentados.

## **Capítulos IV y V. Resultados y discusión del estudio.**

Se seleccionaron finalmente 115 pacientes de edades comprendidas entre 30 y 82 años, ingresados en UCI principalmente por enfermedades abdominales, cardiovasculares y respiratorias.

La desnutrición proteico-energética del paciente al inicio y durante la hospitalización se ha asociado a una mayor morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados.

En este estudio observacional prospectivo, se evaluaron las concentraciones de proteínas y marcadores clínico-nutricionales en el momento de ingreso y al día 7 de estancia en UCI. La situación de malnutrición (que se caracteriza por un estado nutricional comprometido desde el inicio), y el hipercatabolismo de proteínas, fueron respuestas comunes en los pacientes seleccionados ingresados durante una semana.

La valoración antropométrica se realizó para valorar el estado nutricional. Un 5.6% de los sujetos referencia frente al 11.1% en el grupo de críticos al inicio de la estancia en UCI presentaron desnutrición.

Respecto a la ingesta, los resultados obtenidos en la población referencia, e independientemente del género, mostraron como los sujetos sanos llegaron a cubrir un 85% de la CDR (cantidades diarias recomendadas) para la ingesta de energía en la población sana adulta. En base a estas recomendaciones para los macronutrientes, se observó un aporte insuficiente de carbohidratos, mientras que por el contrario existió un exceso de lípidos y proteínas a partir de la dieta.

En referencia a la población crítica, en nuestro estudio un 48.3% de los pacientes recibieron nutrición enteral (NE), un 31.1 % nutrición parenteral (NP), y un 20.6 % nutrición mixta (NE+NP). Teniendo en cuenta esto, se puede observar como la ingesta de energía fue significativamente superior en el grupo referencia respecto al paciente crítico ( $p < 0.05$ ). Igualmente, en referencia a la ingesta de macronutrientes, el análisis comparativo mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre la población referencia y los pacientes críticos. Respecto a la ingesta de AA, nitrógeno y

glucosa, todos los pacientes críticos mostraron unos valores medios situados en torno al 30.0 - 36.5% de la recomendación para cada nutriente administrado a través del soporte nutricional (SN) a cada paciente.

Respecto al análisis de los parámetros bioquímicos, respecto al grupo referencia, los valores medios para todos los parámetros utilizados, se situaron dentro de los valores de referencia (VR). Sin embargo, en el caso de los pacientes, la gran mayoría de los parámetros se encontraron alterados a consecuencia de la situación crítica. Parámetros como urea, creatinina, ácido úrico y las enzimas relacionadas, proporcionó niveles plasmáticos superiores a los de referencia el día 0, valores que se corrigieron moderadamente el día 7. Los marcadores nutricionales presentaron niveles inferiores a los de referencia en un alto porcentaje de pacientes desde el ingreso en UCI para albúmina (71.3%), prealbúmina (84.3%) y transferrina (69%).

Con la finalidad de evaluar la situación crítica, la utilización de las escalas APACHE y SOFA es esencial para ajustar con precisión la gravedad de los pacientes y ver en qué medida afecta a su estado clínico-nutricional. En la comparación de medias realizada, nuestros resultados manifiestan una reducción significativa en APACHE y SOFA entre el día 0 y 7 ( $p < 0.05$ ). En el presente estudio, la presencia de SRIS en todos los pacientes seleccionados confirma su situación de un grado elevado de inflamación. Además, hemos empleado el biomarcador de inflamación PCR para establecer posibles asociaciones con los parámetros estudiados. Así, en el análisis de correlación bivalente, destacamos que en el punto 7 hay una correlación significativa negativa de PCR con prealbúmina ( $r=-0.483;p<0.01$ ) y con transferrina ( $r=-0.421;p<0.01$ ).

Con el fin de observar si los parámetros de la valoración nutricional influyen en la respuesta del paciente crítico, se realizó un estudio de regresión lineal multivariante a partir de un modelo estadístico formado por las variables independientes (albúmina, prealbúmina y transferrina) y la deficiencia o no de estas proteínas, y como variable dependiente la escala de gravedad APACHE. Ambos parámetros (prealbúmina y transferrina) al ingreso y al 7º día de estancia en UCI, mostraron una asociación significativa con la gravedad en estado crítico ( $p < 0.05$ ).

Respecto al perfil aminoacídico, los resultados obtenidos en nuestros pacientes mostraron concentraciones plasmáticas medias de AA por debajo de los VR. El desequilibrio en el metabolismo de proteínas y de los AA en los pacientes con SRIS estudiados en nuestro trabajo, coincide con el de *Hirose y cols.*<sup>338</sup>, que además de confirmar la alteración del equilibrio en el perfil de AA, encuentran asociación significativa con la mortalidad en pacientes con sepsis ingresados en UCI.

Otro estudio reciente (*Su y cols.*)<sup>339</sup>, mostró un cambio drástico en el espectro metabólico de los AA en pacientes con sepsis que se mantenían a medida que la enfermedad progresaba. De este estudio se destaca la disminución plasmática significativa encontrada en los AA azufrados taurina (Tau) y metionina (Met). En nuestros resultados Tau plasmática presentó una media por debajo de los VR en más del 60% de los sujetos y la Met en casi el 40%.

Respecto a la suplementación, en un estudio reciente (*Liebau y cols.*)<sup>390</sup>, llegaron a la conclusión de que la administración de AA en los pacientes críticos estudiados mejoró el equilibrio de proteínas en todo el organismo y no se incrementaron las tasas de oxidación de AA en pacientes durante la fase temprana (primera semana) de la enfermedad crítica.

## **Capítulo VI. Conclusión general del estudio.**

Debido al hipercatabolismo sufrido por el paciente ingresado en UCI, la degradación acelerada de proteínas tanto al inicio como al séptimo día de estancia es promotor de la desnutrición, inflamación y disfunción orgánica. Estas complicaciones se reflejan en la existencia de asociaciones significativas de las proteínas plasmáticas con marcadores de inflamación y con la gravedad medida mediante APACHE y SOFA. Esta situación requiere de un soporte nutricional ajustado para paliar las pérdidas proteicas e invertir la negatividad del balance nitrogenado.

Como consecuencia de todo ello, se deduce que es necesario el diseño y aplicación de protocolos de intervención individualizados que incluyan una monitorización rutinaria, continuada y ágil del perfil proteico de cada paciente, elaborando un soporte nutricional personalizado que cubra la energía y los nutrientes esenciales en cantidades adecuadas mayores a las de la población sana debido a sus mayores requerimientos, con el objetivo de no empeorar la morbimortalidad y la evolución de los enfermos en situación crítica.

## *Description Résumée du Projet de Thèse*





## **DESCRIPTION RÉSUMÉE DU PROJET DE THÈSE.**

La thèse présente est structurée dans des chapitres. Chaque chapitre se charge d'expliquer les phases de développement du projet de la thèse, entre qu'ils sont inclus :

**Chapitre I.** Présente la **justification**, l'**hypothèse** et les **objectifs** du travail.

**Chapitre II.** Les **antécédents bibliographiques** qui apportent information détaillée sur le sujet, en justifiant le projet de la thèse réalisé.

**Chapitre III.** Décrit la partie qui informe de la **population** et la **méthodologie** employés.

**Chapitres IV et V.** Les **résultats** obtenus dans l'étude ainsi que de la **discussion** référante les résultats obtenus.

**Chapitre VI.** Les **conclusions** du travail global réalisé chez les patients critiques étudiés.

**Chapitre VII.** Se montrent les **références bibliographiques** consultées pour l'élaboration du travail.

**Chapitre VIII.** Les **annexes** avec l'information référante au consentement informé et les publications.

## **Chapitre I. Justification, Hypothèse et Objectifs de l'étude.**

Le contrôle de l'alimentation et de l'état nutritionnel est d'une importance capitale, tant dans l'attention portée à l'individu sain que dans le traitement du malade. L'augmentation des besoins métaboliques du patient fait de l'évaluation nutritionnelle un facteur indispensable de toute procédure thérapeutique réalisée sur le patient.

### **L'hypothèse.**

Le patient dans un état critique présente un état hypercatabolique et un degré élevé de stress métabolique qui peut se joindre à l'apparition du Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS). Si cette situation se prolonge, le profil protéique est altéré puisque cet état consomme la réserve protéique organique, ce qui entraîne le dysfonctionnement de multiples organes et la mort.

### **L'objectif général.**

Évaluer l'état protéique de patients dans un état critique présentant un SRIS et admis à l'unité de soins intensifs (USI), et son rapport avec la gravité et l'inflammation, en étudiant son évolution sur un séjour d'une semaine.

### **Objectifs spécifiques.**

- [1] Évaluer l'état nutritionnel général des patients critiques sélectionnés admis à l'USI durant 7 jours au moment de l'admission et à la fin du séjour, au moyen des évaluations anthropométrique, d'un apport nutritionnel et biochimique.
- [2] Évaluer le statut protéinique et d'acides aminés des patients au moment de l'admission et à la fin du séjour à l'USI.
- [3] Étudier l'évolution des paramètres protéique et son association avec la gravité et les niveaux d'autres paramètres inflammatoires et nutritionnels.

## **Chapitre II. Antécédents bibliographiques.**

Le trauma et les infections sévères causent des changements métaboliques notables chez les patients. La lésion ou l'apparition de complications peuvent conduire à la généralisation du processus, le SRIS apparaissant alors, comme réponse adaptative en vue de contrôler la maladie sous-jacente, de réparer le tissu endommagé et de synthétiser des substrats.

Le patient dans un état critique présentant le SRIS subit un stress métabolique qui augmente très fortement la protéolyse musculaire, ce qui provoque en peu de temps une malnutrition protéique et énergétique. Cette situation clinique grave peut affecter les fonctions biochimiques, physiologiques et immunologiques, compromettant ainsi l'état de santé de l'individu, ce qui contribue à prolonger le séjour à l'hôpital et le risque de développer de graves complications au cours du séjour.

Le présent travail étudie le métabolisme protéique chez un patient adulte admis à l'Unité de Soins Intensifs de la province de Grenade et qui remplit tous les critères spécifiques, afin d'évaluer son état nutritionnel à ce moment crucial auquel il est possible d'intervenir, en améliorant son état durant le séjour et en optimisant son traitement et sa qualité de vie.

### **Chapitre III. Les patients et la méthodologie.**

L'étude est conçue sur la base d'un modèle multi-central, prospectif, observationnel, analytique, appliqué à un groupe de référence composé de personnes saines et à des patients dans un état critique, suivis pendant un séjour de 7 jours dans une USI dans différents hôpitaux de la province de Grenade, dans le sud de l'Espagne.

L'organigramme exposé dans la partie dédiée à la conception d'étude de la thèse (Figure 12) montre les procédures réalisées, depuis la sélection des sujets - tant du groupe de référence que des patients - jusqu'à l'obtention des résultats finaux pour leur analyse postérieure.

Les sujets sains témoins adultes sélectionnés serviront d'une référence à pouvoir comparer les niveaux cliniques - nutritionnels des patients critiques aux valeurs normales de personnes issues de milieu géographique / hospitalier similaire.

Certains des critères d'inclusion ont été basés sur le fait que tous les patients inclus dans l'étude présentaient une échelle de gravité APACHE II (Acute physiology and chronic health evaluation)  $> 15$  et un SRIS. Les consentements signés par les patients après avoir été informés et l'acceptation du Comité éthique du centre ont été recueillis.

Les échantillons ont été récupérés après la stabilisation hémodynamique et le SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) a été mesuré, ainsi que les variables cliniques de métabolisme protéinique telles que l'urée, la créatinine, l'acide urique, la bilirubine totale, l'albumine, la préalbumine, la transferrine, la ferritine, le fer et des protéines totales, ainsi que les bilans enzymatique et d'acides aminés. Le paramètre d'inflammation, la protéine C-réactive (PCR), a également été mesuré. Toutes les variables ont été recueillies au jour 0 et au jour 7 du séjour.

La méthodologie appliquée pour l'évaluation de l'état nutritionnel des patients inclus dans l'étude implique une évaluation anthropométrique, l'évaluation d'adéquation d'ingestion de nutriments (notamment un apport de protéines durant le séjour) et l'évaluation biochimique, à travers laquelle on a pu déterminer les

biomarqueurs cliniques nutritionnels, protéiniques et les acides aminés, mentionnés plus haut.

#### **Chapitres IV et V. Résultats et discussion de l'étude.**

Finalement, 115 patients âgés entre 30 et 82 ans, admis dans l'USI principalement pour des maladies abdominales, cardiovasculaires et respiratoires, ont été sélectionnés.

La malnutrition protéique énergétique du patient au début et au cours de l'hospitalisation a été associée à une plus grande morbidité et mortalité chez des patients hospitalisés.

Dans cette étude observationnelle prospective, on a évalué les concentrations de protéines et de marqueurs cliniques nutritionnels au moment de l'admission et au 7<sup>e</sup> jour au sein de l'USI. L'état de malnutrition (qui se caractérise par un état nutritionnel compromis dès le début) et l'hypercatabolisme de protéines ont été des réponses communes chez les patients sélectionnés hospitalisés durant une semaine.

L'évaluation anthropométrique a été réalisée pour évaluer l'état nutritionnel. 5,6 % des sujets référence ont présenté une malnutrition, contre 11,1 % dans le groupe de patients dans un état critique à leur arrivée dans l'USI.

Concernant l'ingestion, les résultats obtenus dans la population de référence, indépendamment du sexe, ont montré que les sujets sains ont couvert 85 % des AJR (apports journaliers recommandés) en termes d'ingestion d'énergie pour une population saine adulte. Sur la base de ces recommandations pour les macronutriments, un apport insuffisant de glucides a été observé, alors que le régime s'est au contraire accompagné d'un excès de lipides et de protéines.

Concernant la population dans un état critique, dans le cadre de notre étude, 48,3 % des patients ont reçu NE (nutrition entérale), 31,1 % NP (nutrition parentérale), 20,6 % une nutrition mixte (NE+NP). En tenant en compte de cela, on peut observer que l'ingestion d'énergie a été bien plus élevée dans le groupe référence que dans celui des patients dans un état critique ( $p < 0,05$ ). De même, concernant l'ingestion de macronutriments, l'analyse comparative a montré des différences significatives d'un

point de vue statistique ( $p < 0,05$ ) entre la population de référence et les patients dans un état critique. Concernant l'ingestion d'acides aminés, d'azote et de glucose, tous les patients dans un état critique ont montré des valeurs moyennes situées autour de 30,0 à 36,5 % des recommandations pour chaque nutriment administré à chaque patient à travers le support nutritionnel.

Quant à l'analyse des paramètres biochimiques, en ce qui concerne le groupe référence, les valeurs moyennes pour tous les paramètres utilisés étaient dans les valeurs de référence. Par contre, chez les patients, la plupart des paramètres avaient changé en raison de leur situation critique. Des paramètres comme l'urée, la créatinine, l'acide urique et les enzymes relationnées avec ces paramètres, ont montré des niveaux supérieurs à ceux de référence du premier jour, des valeurs qui se sont légèrement modifiées le septième jour. Les marqueurs nutritionnels présentaient des valeurs inférieures à celles de référence chez un pourcentage élevé de patients dès l'admission dans l'USI pour l'albumine (71,3 %), la préalbumine (84,3 %) et la transferrine (69 %).

Afin d'évaluer l'état critique, l'utilisation des échelles APACHE et SOFA s'avère essentielle pour montrer avec précision la gravité de l'état des patients et pour constater dans quelle mesure cette gravité peut affecter son état clinique nutritionnel. Dans la comparaison de mesures réalisée, nos résultats montrent une réduction notable sur APACHE et SOFA entre le premier et le septième jour ( $p < 0,05$ ). Dans la présente étude, la présence de SRIS chez tous les patients sélectionnés confirme leur haut degré d'inflammation. En outre, nous avons utilisé le biomarqueur d'inflammation PCR pour établir de possibles relations avec les paramètres étudiés. Ainsi, dans l'analyse de la corrélation bivariée, nous devons souligner qu'il existe dans le point 7 une importante corrélation négative entre la PCR et la préalbumine ( $r = -0,483$  ;  $p < 0,01$ ) d'une part, et la PCR et la transferrine d'autre part ( $r = -0,421$  ;  $p < 0,01$ ).

Afin de constater si les paramètres de l'évaluation nutritionnelle ont une influence sur la réponse du patient dans un état critique, une étude de régression linéaire multiple a été réalisée sur la base d'un modèle statistique composé d'une part de variables indépendantes (albumine, préalbumine et transferrine) et du manque ou non de ces protéines, et d'autre part par l'échelle de gravité APACHE comme variable dépendante.

Un lien important a été montré entre les deux paramètres (préalbumine et transferrine) au jour de l'admission et au septième jour du séjour et la gravité de l'état critique ( $p < 0,05$ ).

Concernant le profil des acides aminés chez nos patients, les résultats obtenus ont montré des concentrations plasmatiques moyennes d'acides aminés en-dessous des valeurs de référence. Le déséquilibre dans le métabolisme de protéines et d'acides aminés chez les patients avec SRIS qui fait l'objet de notre étude correspond à celui de *Hirose et cols.*<sup>338</sup> qui confirment l'altération de l'équilibre dans le profil des acides aminés et constatent un lien important avec la mortalité des patients avec sepsis admis en USI.

Une autre étude récente (*Su et cols.*)<sup>339</sup> a montré un changement radical dans le spectre métabolique des acides aminés chez les patients avec sepsis qui se maintenait au fur et au mesure que la maladie se développait. On retiendra notamment de cette étude la diminution plasmatique significative qu'on trouve dans les acides aminés soufrés que sont la taurine (Tau) et la méthionine (Met). Dans nos résultats, Tau plasmatique montrait une valeur moyenne en-dessous des valeurs de référence chez plus du 60 % des sujets, et la méthionine chez presque 40 % d'entre eux.

Concernant la supplémentation, une étude récente (*Liebau et cols.*)<sup>390</sup> a conclu que les acides aminés administrés aux patients dans un état critique étudiés ont amélioré l'équilibre de protéines dans tout le corps et que les taux d'oxydation des acides aminés n'ont pas augmenté chez les patients durant la première phase (première semaine) de la maladie critique.

## **Chapitre VI. Conclusion générale de l'étude.**

En raison de l'hypercatabolisme subi par le patient admis en USI, la dégradation accélérée de protéines au début et au septième jour de l'hospitalisation favorise la malnutrition, l'inflammation et le dysfonctionnement organique. Ces complications se reflètent dans l'existence d'associations significatives des protéines plasmatiques avec les marqueurs d'inflammation et avec la gravité mesurée au moyen d'APACHE et de SOFA. Cette situation requiert un support nutritionnel ajusté pour pallier les pertes protéiques et pour inverser la négativité du bilan azoté.

En conséquence, on peut déduire qu'il est nécessaire de concevoir et d'appliquer des protocoles d'intervention individualisés qui incluent un monitoring routinier, continu et rapide du profil protéique de chaque patient, en élaborant un support nutritionnel personnalisé qui couvre ses besoins énergétiques et les nutriments essentiels dans des quantités adéquates plus importantes que celles de la population saine en raison de ses besoins plus importants, afin d'éviter la morbi-mortalité et l'évolution des malades dans un état critique.



## **Capítulo I**

### ***Justificación, Hipótesis y Objetivos***



## **JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.**

El mantenimiento de un estado nutricional equilibrado es indispensable para la vida, tanto a nivel cualitativo como cuantitativo. Para alcanzar un metabolismo óptimo, se necesita el aporte regular y sistemático de un conjunto de sustancias químicas conocidas con el nombre genérico de nutrimentos, presentes en los distintos tipos de alimentos que conforman la dieta del individuo<sup>1</sup>.

La alimentación y vigilancia del estado nutricional, desempeña un papel de particular importancia, tanto en la atención al individuo sano, como en el tratamiento de un enfermo. Como la enfermedad, en general, tiene como consecuencia un aumento de los requerimientos metabólicos del paciente (necesidades de energía y nutrimento), una alimentación adecuada será indispensable en todo procedimiento terapéutico puesto en práctica ante un paciente<sup>1</sup>.

La **Evaluación del Estado Nutricional** de un determinado colectivo es, sin duda alguna, una excelente forma de relacionar los hábitos de una población con su estado de salud<sup>1</sup>, y permitirán diseñar y planificar políticas nutricionales encaminadas a conseguir modelos basados en un consumo alimentario más saludable. La evaluación de los parámetros bioquímicos constituye un objetivo muy interesante, ya que si bien el análisis de la ingesta nos puede proporcionar información sobre un posible riesgo de deficiencia, la valoración bioquímica nos va a permitir confirmar la existencia de deficiencias o de excesos nutricionales, así como el grado en que se encuentran en poblaciones en diferentes situaciones fisiológicas o patológicas tanto crónicas como agudas<sup>2</sup>.

El **paciente crítico** presenta una situación hipercatabólica y de alto grado de estrés quirúrgico, traumático o shock séptico, que puede derivar en malnutrición, complicándose con otras enfermedades o disfunciones. La lesión o la aparición de alteraciones pueden dar lugar a la generalización del proceso, iniciándose el conocido síndrome denominado SRIS, donde la producción de radicales libres de oxígeno es intensa. Esta reacción metabólica, si se mantiene, provocará un consumo adicional de la reserva proteica orgánica, causando una disfunción de múltiples órganos y como consecuencia una altísima mortalidad. Varios estudios han demostrado que las

alteraciones metabólicas son más frecuentes e importantes en los pacientes ingresados en las UCIs que en aquellos que ingresan en otras unidades<sup>3</sup>. Además, algunos autores han demostrado que existe una correlación entre estas alteraciones con la gravedad y la mortalidad del paciente<sup>4</sup>.

Los pacientes en estado crítico presentan alteraciones metabólicas que incrementan los requerimientos de energía y proteínas. El aumento de las proteínas de fase aguda se acompaña de una rápida disminución de la masa magra (MM) y del aumento del nitrógeno ureico en orina, lo que lleva a balance negativo de nitrógeno.

Como consecuencia de todo ello se deduce que es necesaria la aplicación de un tratamiento mediante SN que cubra la energía y los nutrientes esenciales, en cantidades suficientes que suelen ser mayores a las de la población sana, debido a un incremento en sus necesidades por su situación hipercatabólica, con el objetivo de preservar la vida y la morbimortalidad en este tipo de enfermo<sup>5</sup>.

El **presente trabajo** estudia el metabolismo proteico en paciente crítico adulto del área provincial de Granada, que reúnen criterios específicos, con el fin de valorar su situación nutricional en este momento tan crucial en el que una intervención a tiempo podría mejorar su evolución durante la estancia, permitiendo optimizar su tratamiento y preservando su calidad de vida.

### **1.1. Hipótesis.**

El paciente crítico presenta una situación de estrés metabólico y SRIS, que si no se evalúa adecuadamente y se corrige a tiempo, puede derivar en un estado de desnutrición que altere su evolución durante la estancia, provocando signos y síntomas que podrán achacarse a otras enfermedades del paciente y que enmascaren otras patologías o disfunciones, ya que en este estado se consume la reserva proteica orgánica derivando en la disfunción de múltiples órganos y una altísima mortalidad.

## **1.2. Objetivos.**

Basándonos en la justificación anteriormente mencionada, y según la metodología del estudio que se comentará posteriormente, los **objetivos** del presente estudio son:

- [1] Valorar el estado nutricional general de pacientes críticos seleccionados ingresados en UCI durante 7 días al inicio y al final, mediante las evaluaciones antropométrica, de aporte nutricional y bioquímica.
- [2] Evaluar el estatus proteico y aminoacídico de los pacientes al inicio y al final de la estancia en UCI.
- [3] Estudiar la evolución de los parámetros proteicos y su asociación con la gravedad y los niveles de otros parámetros inflamatorios y nutricionales.



## **Capítulo II**

### ***Antecedentes Bibliográficos***





## **ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS DEL ESTUDIO.**

### **2.1 Antecedentes históricos.**

Desde la época de Hipócrates se sabía de la constancia de los sistemas biológicos, pero no fue hasta 1840 cuando Claude Bernard estableció la fisiopatología como una nueva disciplina, al proponer la regulación de los sistemas corporales para conservar la constancia del medio interno. Bernard sugirió que todos los fenómenos vivos eran atribuibles a reacciones bioquímicas y fisiológicas, y que su análisis detallado proporcionaría un conocimiento más completo de la vida<sup>6</sup>.

Otro siguiente científico importante que contribuyó con nuevos conocimientos en homeostasis corporal fue Walter B. Cannon, quien comprobó que el control del sistema nervioso autónomo era el encargado de conservar la constancia y de efectuar los ajustes autorreguladores después de una situación de estrés, acuñando el término “homeostasis”. Mientras se dilucidaban estos mecanismos fisiológicos en otros lugares del mundo, se describían y clasificaban las reacciones de los pacientes después de lesiones y enfermedades críticas. John Hunter, cirujano y biólogo inglés del siglo XVIII, estudió la respuesta biológica a las lesiones tisulares sugiriendo que presentaban un fin beneficioso para el huésped<sup>7</sup>.

En la segunda mitad del siglo XIX, un grupo de científicos alemanes, encabezados por Carl Voit, realizaron estudios sobre el balance nitrogenado construyendo grandes calorímetros para analizar la oxidación de los alimentos y la producción de calor. Los estudios de energía y de balance nitrogenado se hicieron en diversas situaciones experimentales en animales y humanos. Con tales técnicas se estudió el efecto de la infección sobre el metabolismo de las proteínas, expresando una opinión contraria a la sugerida por Hunter, ya que describieron la proteólisis acelerada que acompaña a la infección, como la “destrucción tóxica de proteínas”, era de adaptación deficiente y no una respuesta apropiada a la enfermedad<sup>6</sup>.

La “época actual” en el conocimiento de las respuestas a las lesiones comenzó con los estudios del Dr. David Patton Cuthbertson quien estudió la secreción urinaria de calcio y fósforo en individuos que habían sufrido fracturas de huesos largos haciendo

comparaciones con el equilibrio de estos iones en sujetos control, advirtiendo que los individuos lesionados tenían una mayor excreción urinaria de fósforo así como grandes pérdidas urinarias de nitrógeno y potasio. También calculó las necesidades de energía por medio de calorimetría indirecta en los sujetos lesionados, mostrando que junto con el catabolismo de las proteínas, había un mayor consumo de oxígeno<sup>8,9</sup>.

Cuthbertson describió un incremento constante de la temperatura corporal en sujetos lesionados pero sin infección y llamó a esta respuesta “fiebre postraumática”. En estudios ulteriores intentó cambiar la respuesta a la lesión modificando el ingreso de alimentos, observando que el cambio en la ingestión de estos alimentos no reducía la excesiva excreción de nitrógeno, y sugirió que la pérdida de nitrógeno excretada por la orina provenía de una respuesta proteolítica generalizada en el músculo estriado, y no de la degradación proteínica en el sitio de la lesión. Sus contribuciones siguen siendo fundamentales para comprender las respuestas metabólicas a la lesión<sup>6</sup>.

Años después, el profesor Francis D. Moore reunió, clasificó y aplicó gran parte de los conocimientos sobre respuestas homeostáticas después de traumatismo y cirugía. Evaluó la trascendencia de los componentes específicos de la respuesta a la lesión tanto en reposo como en anestesia, pérdida de volumen e inanición en las respuestas metabólicas, y describió varias fases de convalecencia después de la lesión. La trascendencia de su trabajo permitió al cirujano mejorar el cuidado del paciente quirúrgico en estado crítico<sup>6</sup>. Muchos otros investigadores han contribuido al estudio de las alteraciones homeostáticas después de la lesión. Desde las contribuciones de Hans Selye, numerosos psiquiatras han investigado la respuesta al estrés mental agudo y crónico; fisiólogos han investigado la respuesta al estrés ambiental; y cirujanos han investigado la respuesta a la lesión y a la sepsis<sup>10</sup>.

Recientemente, se ha presentado un creciente interés entre los anesthesiólogos por la respuesta metabólica ocasionada por el estrés quirúrgico debido a que las técnicas anestésicas pueden modular esta respuesta. Además, en los últimos años se ha conocido la importancia del sistema inmunológico en el control de muchas funciones no inmunológicas, que en relación con diversas hormonas endocrinas y exocrinas, han permitido un mayor entendimiento de la respuesta metabólica al estrés<sup>10</sup>.

## **2.2. Concepto de Nutrición.**

La **nutrición** suele definirse como la suma total de los procesos implicados en la ingesta y utilización de sustancias alimentarias por parte de los seres vivos, es decir, la ingestión, la digestión, la absorción y el metabolismo de los alimentos. El objetivo de los alimentos que tomamos es proporcionarnos la diversidad de nutrientes que necesitamos, siendo éstos sustancias específicas que realizan una o más funciones fisiológicas o biomecánicas en nuestro organismo<sup>11</sup>.

El **estado nutricional** es la situación en la que se encuentra una persona en relación con la ingesta y adaptaciones fisiológicas que tienen lugar tras la ingesta de nutrientes. La evaluación del estado nutricional será, por tanto, la acción y efecto de estimar, apreciar y calcular la condición en la que se halla un individuo según las modificaciones nutricionales que se hayan podido producir<sup>11</sup>.

La **evaluación nutricional** mide indicadores de la ingesta y de la salud de un individuo o grupo de individuos, relacionados con la nutrición. Es importante, por tanto, ya que pretende identificar la presencia, naturaleza y extensión de situaciones nutricionales alteradas, las cuales pueden oscilar desde la deficiencia al exceso. Para ello se utilizan métodos médicos, dietéticos, exploraciones de la composición corporal y exámenes de laboratorio que identifiquen aquellas características que en los seres humanos se asocian con problemas nutricionales. Con ellos es posible detectar a individuos malnutridos o que se encuentren en situación de riesgo nutricional<sup>11</sup>.

Entre los nutrientes, podemos encontrar el grupo de los macronutrientes entre los que se encuentran las proteínas, las grasas y los carbohidratos además de diversos micronutrientes que engloban a las vitaminas y los minerales. A continuación vamos a describir el grupo de las proteínas, objetivo principal de nuestro estudio.

## **2.3. Las proteínas.**

### **2.3.1. Composición química y clasificación de las proteínas.**

Las proteínas son moléculas formadas por cadenas lineales de aminoácidos (AA) que desempeñan un gran número de funciones en las células de los seres vivos. Por un lado, forman parte de la estructura básica de los tejidos (músculos, tendones, piel, uñas, etc.) y, por otro, desempeñan funciones metabólicas y reguladoras (asimilación de nutrientes, transporte de oxígeno y de grasas en la sangre, inactivación de materiales tóxicos o peligrosos, etc.). También son los elementos que definen la identidad de cada ser vivo, ya que son la base de la estructura del código genético (ADN) y de los sistemas de reconocimiento de organismos extraños en el sistema inmunitario<sup>12</sup>.

Estas macromoléculas orgánicas, generalmente están constituidas por elementos químicos [carbono (C), hidrógeno (H), oxígeno (O) y nitrógeno (N); aunque pueden contener también azufre (S) y fósforo (P) y, en menor proporción, hierro (Fe), cobre (Cu), magnesio (Mg), yodo (I), etc.] que al agruparse forman unidades estructurales llamados AA, a los cuales podríamos considerar como los “ladrillos de los edificios moleculares proteicos”.

### **2.3.2. Aminoácidos.**

Los AA son las unidades elementales constitutivas de las proteínas, son pues los “ladrillos” con los cuales el organismo reconstituye permanentemente sus proteínas específicas consumidas por la sola acción de vivir. Los alimentos que ingerimos nos proveen de proteínas, las cuales no se absorben normalmente sino que, tras “hidrólisis” o rotura, causado por el proceso de digestión, atraviesan la pared intestinal en forma de AA y cadenas cortas de péptidos. Esas sustancias se incorporan inicialmente al torrente sanguíneo y, desde allí, son distribuidas hacia los tejidos que las necesitan para formar las proteínas, consumidas durante el ciclo vital<sup>12</sup>.

Se sabe que de los 20 AA proteicos conocidos, 8 son indispensables (o esenciales) para la vida humana y 2 resultan “semiindispensables”. Son estos 10 AA los que requieren ser incorporados al organismo en su cotidiana alimentación y, con más razón,

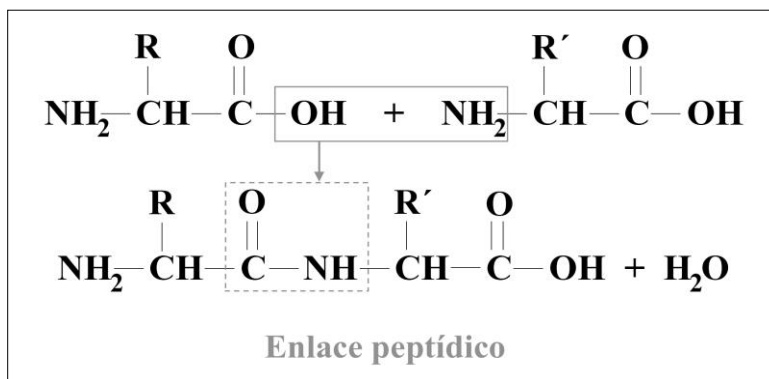
en los momentos en que el organismo más los necesita: en la disfunción o enfermedad. Los aminoácidos esenciales (AAE) más problemáticos son Trp, Lys y Met. Su carencia es típica en poblaciones en las que los cereales o los tubérculos constituyen la base de la alimentación. El déficit de AAE afectan mucho más a los niños que a los adultos<sup>12</sup>.

Hay que destacar que, si falta uno solo de ellos (aminoácido esencial) no será posible sintetizar ninguna de las proteínas en la que sea requerido dicho AA. Esto puede dar lugar a diferentes tipos de desnutrición, según cual sea el AA limitante<sup>12,13</sup>.

### **2.3.3. Péptidos y el enlace peptídico.**

Los péptidos están formados por la unión de AA mediante un enlace peptídico, un enlace covalente que se establece entre el grupo carboxilo de un AA y el grupo amino del siguiente, dando lugar al desprendimiento de una molécula de agua<sup>12</sup>. Así pues, para formar péptidos, los AA se van enlazando entre sí formando cadenas de longitud y secuencia variable. Para denominar a estas cadenas se utilizan prefijos convencionales como dipéptidos (2 AA), tripéptidos (3 AA), tetrapéptidos (4 AA), oligopéptidos (<10 AA) o polipéptidos (>10 AA)<sup>12</sup>.

Cada péptido o polipéptido se suele escribir, convencionalmente, de izquierda a derecha, empezando por el extremo N-terminal que posee un grupo amino libre y finalizando por el extremo C-terminal en el que se encuentra un grupo carboxilo libre, de tal manera que el eje o esqueleto del péptido, formado por una unidad de seis átomos (-NH-CH-CO-), es idéntico a todos ellos. Lo que varía de unos péptidos a otros, y por extensión, de unas proteínas a otras, es el número, la naturaleza y el orden o secuencia de sus AA<sup>13</sup>. Si la hidrólisis de una proteína produce únicamente AA, la proteína se denomina simple. Si, en cambio, produce otros compuestos orgánicos o inorgánicos, denominados grupo prostético, la proteína se llama conjugada<sup>12,13</sup>.



**Figura 1.** Representación gráfica de un enlace peptídico.

#### 2.3.4. Valor biológico de las proteínas.

Se define el valor o calidad biológica de una determinada proteína por su capacidad de aportar todos los AA necesarios para los seres humanos. El conjunto de los AAE sólo está presente en las proteínas de origen animal. En la mayoría de los vegetales siempre hay alguno que no está presente en cantidades suficientes. La calidad biológica de una proteína será mayor cuanto más similar sea su composición a la de las proteínas de nuestro organismo. De hecho, la leche materna es el patrón con el que se compara el valor biológico de las demás proteínas de la dieta<sup>13</sup>.

Por otro lado, no todas las proteínas que ingerimos se digieren y asimilan. La utilización neta de una determinada proteína, o aporte proteico neto, es la relación entre el nitrógeno que contiene y el que el organismo retiene. Hay proteínas de origen vegetal, como la de la soja, que a pesar de tener menor valor biológico que otras proteínas de origen animal, su aporte proteico neto es mayor por asimilarse mucho mejor en nuestro sistema digestivo<sup>13</sup>.

#### 2.3.5. Necesidades diarias de proteínas.

La cantidad de proteínas que se requieren cada día es un tema controvertido, puesto que depende de muchos factores como la edad, ya que en el período de

crecimiento las necesidades son el doble o incluso el triple que para un adulto, y el estado de salud de nuestro intestino y nuestros riñones, que pueden hacer variar el grado de asimilación o las pérdidas de nitrógeno por las heces y la orina. También depende del valor biológico de las proteínas que se consuman, aunque en general todas las recomendaciones siempre se refieren a proteínas de alto valor biológico. Si no lo son, las necesidades serán mayores<sup>14</sup>.

En general, se recomiendan unos 40 a 60 gramos de proteínas al día para un adulto sano. La OMS (Organización Mundial de la Salud) y las RDA (Recommended Dietary Allowences publicadas en EE.UU por la National Academic Science) recomiendan un valor de 0.8 gr. por kilogramo de peso y día. Por supuesto, durante el crecimiento, el embarazo o la lactancia estas necesidades aumentan<sup>15</sup>.

El máximo de proteínas que podemos ingerir sin afectar a nuestra salud, es un tema aún más delicado. Las proteínas consumidas en exceso, que el organismo no necesita para el crecimiento o para el recambio proteico, se queman en las células para producir energía. A pesar de que tienen un rendimiento energético igual al de los glúcidos, (unas 4 kilocalorías por gramo) su combustión es más compleja y dejan residuos metabólicos, como el amoniaco, que son tóxicos para el organismo<sup>14</sup>.

Nuestro organismo dispone de sistemas de eliminación eficientes, aunque el exceso de proteínas supone cierto grado de intoxicación que provoca la destrucción de tejidos y, en última instancia, podría derivar en enfermedad o envejecimiento prematuro. Por ello, debemos evitar comer más proteínas de las estrictamente necesarias para cubrir nuestras necesidades<sup>14</sup>.

Por otro lado, investigaciones muy bien documentadas llevadas a cabo en los últimos años por el doctor alemán Lothar Wendt<sup>16</sup>, han demostrado que los AA se acumulan en las membranas basales de los capilares sanguíneos para ser utilizados rápidamente en caso de necesidad. Esto supone que cuando hay un exceso de proteínas en la dieta, los AA resultantes siguen acumulándose, llegando a dificultar el paso de nutrientes de la sangre a las células (microangiopatía). Estas investigaciones parecen abrir un amplio campo en el tratamiento a través de la alimentación de gran parte de las enfermedades cardiovasculares tan frecuentes en el mundo occidental<sup>16</sup>.

### 2.3.6 Funciones de las proteínas.

Las proteínas desempeñan distintas funciones en los seres vivos, como se observa en la **Tabla 1**. El mayor grupo lo constituyen las enzimas, que son los biocatalizadores de todos los procesos químicos que tienen lugar en los seres vivos, y que en su gran mayoría son específicas para cada reacción metabólica. Como son catalizadores que actúan disminuyendo la energía de activación. La enzima se recupera una vez formados los productos de la reacción<sup>12</sup>.

**Tabla 1.** Tipo de proteínas y sus principales funciones.

Tipos	Ejemplos	Localización o función
Enzimas	Ácido-graso-sintetosa	Cataliza la síntesis de ácidos grasos
Reserva	Ovoalbúmina	Clara de huevo
Transportadoras	Hemoglobina	Transporta el oxígeno en la sangre
Protectoras en la sangre	Anticuerpos	Bloquean a sustancias extrañas
Hormonas	Insulina	Regula el metabolismo de la glucosa
Estructurales	Colágeno	Tendones, cartílagos, pelos
Contráctiles	Miosina	Constituyente de las fibras musculares

Debido a la gran cantidad de actividades que desempeñan, las proteínas pueden dividirse en grupos, teniendo en cuenta diferentes aspectos:

Las **proteínas estructurales** son el tipo más abundante de entre todos los tipos de proteínas de nuestro organismo si tenemos en cuenta el porcentaje de proteínas que representan respecto al total. Estas proteínas forman estructuras celulares, como las membranas, las fibras contráctiles, los orgánulos vibrátiles, la sustancia intercelular y las estructuras cutáneas, entre otras.

Las proteínas también sirven como **almacén de AA** donde constituyen una fuente de reserva de dichos AA, lo que permite la síntesis de proteínas fundamentalmente durante los procesos embrionarios. Son abundantes, por tanto, en las semillas de vegetales y en los huevos de los animales<sup>17</sup>.

Por otra parte, están las llamadas **proteínas activas**, que componen el grupo más numeroso y complejo y realizan múltiples funciones:



- **Fisiológica.** Este grupo comprende las proteínas que intervienen en los movimientos, los procesos homeostáticos (incluido el mantenimiento del pH), el transporte de otras moléculas, hormonas, etc.
- **Regulación genética.** Algunas proteínas participan en los procesos de activación e inactivación de la información genética.
- **Catalizadora.** Las proteínas que se incluyen en este grupo reciben el nombre de enzimas. Actúan como biocatalizadores favoreciendo las reacciones químicas que se producen en los seres vivos.
- **Inmunitaria.** Ciertas proteínas proporcionan la identidad molecular de los organismos vivos (antígenos), mientras que otras (anticuerpos) rechazan cualquier molécula extraña que se introduzca en ellos<sup>18</sup>.

Las **proteínas plasmáticas** y de líquidos extravasculares representan el 3% de toda la proteína corporal y la visceral corresponde al 10%. Las proteínas del plasma humano son más de 300 y cumplen funciones diversas, como las inmunológicas innatas (proteínas componentes del complemento) y adquiridas (inmunoglobulinas), las asociadas a la coagulación y la fibrinólisis, la inhibición de enzimas o antiproteasas, el transporte de lípidos (apoproteínas), el transporte de otros elementos efectuado por las llamadas proteínas de transporte (albúmina, transtirretina [prealbúminas de unión de tiroxina y de retinol], transferrina, ferritina) y otras funciones, reactantes de fase aguda (PCR).

Las llamadas **proteínas plasmáticas viscerales** (circulan en plasma y se producen en vísceras) o proteínas de transporte, incluyen albúmina, las prealbúminas (transtirretina), transferrina, la ferritina y la apolipoproteína-A1, que se han usado desde hace muchos años para intentar evaluar el estado de nutrición o, en términos más directos, para procurar diagnosticar la desnutrición<sup>19</sup>.

## **2.4. Características generales de una población sana y enferma.**

### **2.4.1. Características de la población sana.**

“**Salud** (del latín “salus, -utis”), es el estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de infecciones o enfermedades”, según la definición de la OMS realizada en 1948. En 1992 un investigador agregó a la definición de la OMS: “y en armonía con el medio ambiente”, ampliando así el concepto.

Una **persona sana** es una persona en la que en su organismo no existe ninguna enfermedad o en la que el organismo puede resistir frente a una enfermedad. “La salud es principalmente una medida de la capacidad de cada persona de hacer o convertirse en lo que quiere ser” *René Dubos (1901 - 1982)*<sup>20</sup>.

LaLonde (1974) sugiere que existen cuatro determinantes generales que influyen en la salud, a los que llamó: “biología humana”, “ambiente”, “forma de vida” y “organización del cuidado de la salud”. De esta manera, la salud es mantenida por la ciencia y por la práctica de medicina, pero también por el esfuerzo propio. Para mejorar la salud se practicará deporte, se deberá tener un control del estrés, realizar una dieta equilibrada y no se deberá abusar de sustancias nocivas<sup>21</sup>.

### **2.4.2. Características de la población enferma. Paciente crítico.**

La **enfermedad** es un proceso y el estatus consecuente de la afección de un ser vivo, caracterizado por una alteración de su estado ontológico de salud. La enfermedad provoca una modificación del estado de salud y se desarrolla en cinco etapas:

- [1] Etapa en la que aparece el síntoma
- [2] Etapa de aparición de la enfermedad y la persona se tiene la situación de enfermedad
- [3] El enfermo toma contacto con el personal sanitario
- [4] El enfermo depende del servicio de salud
- [5] Empieza el tratamiento o la recuperación o se acepta la enfermedad que

puede derivarse en crónica.

“En Medicina, las enfermedades se agrupan según tengan similitudes anatómicas, etiológicas o patogénicas. La clasificación más adecuada es la que aúna las tres particularidades. No es, sin embargo, lo frecuente”<sup>22</sup>.

## **2.5. Paciente crítico.**

El paciente crítico: se define por la existencia de una alteración en la función de uno o varios órganos o sistemas, situación que puede comprometer su supervivencia en algún momento de su evolución, por lo que la muerte es una alternativa posible<sup>23-25</sup>.

Algunas características de los pacientes críticos son: uno o varios órganos se encuentran alterados; son pacientes hipermetabólicos y catabólicos intensos; presentan un grado elevado de estrés quirúrgico, térmico, traumático o séptico; generalmente pacientes inconscientes; los aparatos mantiene algunas funciones vitales como la respiración y la excreción; suelen necesitar nutrición artificial y pacientes procedentes de quirófanos.

Los enfermos críticos generalmente están cerca de la muerte. El resultado de éste proceso es difícil de predecir y el porcentaje de pacientes que mueren en UCI todavía es elevado hoy en día.

La UCI: “es el lugar destinado para el manejo y cuidado de pacientes críticos con disfunción de órganos y sistemas, que debe contar con tecnología punta y con el concurso de un equipo multidisciplinario del cual hacen parte médicos especialistas capacitados en el control de este tipo de pacientes”<sup>26</sup>. El tiempo que transcurre para que una enfermedad se considere aguda o crónica son (**Tabla 2**)<sup>23</sup>:

**Tabla 2.** Fases de transcurso de la enfermedad según se considere aguda o crónica.

Fase	Características
<b>Fase aguda (fase I)</b>	Comienza cuando el agresor entra en contacto con el organismo y dura 2 o 3 días
<b>Fase de reparación (fase II)</b>	Si la evolución es favorable concluye con la fase de reparación (fase II)
<b>Fase de reactivación (fase III)</b>	En este tiempo las células inflamatorias se reactivan y liberan células inmaduras. Se activan los macrófagos y monocitos que liberan mediadores pro-inflamatorios que determina estado de inflamación sistémica generalizada.
<b>Última fase (fase IV)</b>	Si la enfermedad va a evolucionar, se va a entrar en la última fase (fase IV) de fallo multiorgánico (FMO) que es la última fase que puede inducir la muerte <sup>16</sup> .

### 2.5.1. Paciente crítico y el SRIS.

#### 2.5.1.1. Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS).

En medicina, el **SRIS** es un estado inflamatorio que afecta a todo el organismo, con frecuencia como una respuesta del sistema inmune. Las causas del SRIS se clasifican como infecciosas (Sepsis) o no infecciosas. Las causas no infecciosas pueden incluir:

1. Traumatismos.
2. Quemaduras.
3. Pancreatitis.
4. Isquemia.
5. Hemorragia.
6. Insuficiencia suprarrenal.
7. Embolia pulmonar.
8. Taponamiento cardíaco.

#### 2.5.1.2. Paciente crítico con SRIS.

Los traumas e infecciones graves producen notables cambios metabólicos en el

paciente en el contexto de lo que se ha denominado **SRIS**. Estos cambios resultan de una respuesta adaptativa tendiente a controlar la enfermedad causal, reparar tejidos dañados y sintetizar sustratos que son prioritarios en esa condición. Sin embargo, si la agresión es muy intensa y mantenida y más aún si el paciente tiene un estado nutricional comprometido, puede evolucionar hacia una FMO que es la principal causa de muerte de los enfermos críticos<sup>27</sup>. Es importante conocer la fisiopatología del ayuno y del SRIS para apoyar a estos pacientes con un soporte nutricional (SN) y metabólico que evite un deterioro acelerado y puedan superar esta situación crítica<sup>27</sup>.

Cuando la inflamación aparece en áreas diferentes al sitio de la lesión afectando también tejidos sanos se le llama **síndrome de respuesta inflamatoria generalizada (SRIG)**, que se caracteriza por liberación de citoquinas, enzimas, radicales libres tóxicos y activación de la cascada de complemento. Además, se producen otros cambios como disfunción endotelial progresiva con aumento de la permeabilidad capilar, llevando a alteración de los mecanismos de vasodilatación y vasoconstricción, responsables de la muerte por choque en muchos de los pacientes. El SRIG se caracteriza por hipermetabolismo, gasto cardíaco alto, consumo bajo de oxígeno, saturación alta de oxígeno en sangre venosa, acidosis láctica y balance de líquidos positivo que se acompaña de edemas y disminución de las proteínas circulantes<sup>27</sup>.

Una de las hipótesis del origen de este proceso es la falla de la barrera intestinal que permite el paso de las bacterias a los ganglios linfáticos mesentéricos para luego entrar al torrente sanguíneo y colonizar a distancia; a pesar de que esto no se ha demostrado en humanos, esta claro, que existe una alteración en la relación simbiótica entre las bacterias intestinales y el huésped, ocasionada por la falta de nutrientes en la luz intestinal, la isquemia mesentérica provocada por la enfermedad o el tratamiento con fármacos vasoactivos que causan cambios en la flora intestinal<sup>27</sup>.

### **2.5.2. Escalas de gravedad de uso en UCI.**

Para el diagnóstico del paciente crítico, se han elaborado diversas escalas (scores) y/o tablas con la finalidad de determinar la gravedad de la enfermedad como SOFA,

SRIS, APACHE II, etc.

### A. SOFA

Al paciente se le realiza el test de **SOFA**, que es uno de los más utilizados a la hora de evaluar de la existencia del DMO<sup>28,29</sup>, ya que este score evalúa la morbilidad de los pacientes<sup>30</sup> teniendo como finalidad la descripción secuencial y el cálculo de manera fácil e individualizado del grado de disfunción orgánica en el enfermo crítico de forma cuantitativa obtenida periódicamente, por intermedio del estudio de seis órganos (Respiratorio, coagulación, hepático, cardiovascular, neurológico y renal)<sup>31</sup> (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Escalas de puntuación SOFA.

PUNTUACIÓN SOFA	0	1	2	3	4
<b>Respiratorio:</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 con soporte respiratorio	≤ 200 con soporte respiratorio
<b>Coagulación:</b> Plaquetas x 1000	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
<b>Hepático:</b> Bilirrubina( μ mol/l)	< 1.2 (< 20)	1.2 – 1.9 (20 – 32)	2.0 – 5.9 (33 – 101)	6.0 – 11.9 (102 – 204)	≥ 12 (≥ 205)
<b>Cardiovascular</b>	No hipertensión	TAm < 70 mm Hg	Dopa ≤ 5	Dopa > 5	Dopa > 15
<b>Neurológico:</b> *Glasgow	15	13 - 14	10 – 12	6 – 9	< 6
<b>Renal:</b> Creatinina( μ mol/l)	< 1.2	1.2 – 1.9 (110 – 170)	2.0 – 3.4 (171-299)	3.5 – 4.9 (300 – 440)	≥ 5.0 (> 440)
*Glasgow: Escala diseñada para evaluar el nivel de consciencia de los pacientes durante las primeras 24 horas, al valorar tres parámetros: apertura ocular, respuesta motora y respuesta verbal; Dopa: Inotrópicos administrados durante al menos una hora; TAm: Tensión Arterial media; El fallo individual se corresponde con un score de 3 o más puntos.					

El SRIS, sepsis y APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) son otras escalas para determinar el grado de enfermedad. Existen sistemas de puntuación para determinar el SRIS, se cumple siempre que existan dos o más de las siguientes características<sup>30-32</sup> :

- Temperatura > 38 °C o < 36 °C

- Frecuencia cardiaca > 90 lpm
- Frecuencia respiratoria >20 rpm o PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg
- Rec. leucocitos > 12000 mm<sup>3</sup> o < 4000 mm<sup>3</sup> o > 10% de neutrófilos “en banda”.

La **sepsis**: se define en la actualidad como un proceso patológico en el cual se asocia el SRIS con infección, y deben de producirse dos o más de los siguientes criterios con infección:

- Temperatura >38 °C o <36 °C
- Frecuencia cardiaca > 90 lpm
- Frecuencia respiratoria >20 rpm o PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg
- Rec. Leucocitos > 12000 mm<sup>3</sup> o < 4000 mm<sup>3</sup> o > 10% de cayados con infección (presencia de microorganismo o invasión de tejidos estériles por dichos organismos)<sup>31</sup>.

Además, en la sepsis se tienen en cuenta una serie de variables generales inflamatorias hemodinámicas de afectación de diferentes órganos y de perfusión tisular. En el paciente crítico, la incidencia de SRIS es alta (68%) y puede evolucionar hacia el SDMO/FMO. El SDMO es la consecuencia deletérea del SRIS y puede definirse como el fallo para mantener la homeostasis sin intervención. Con estas escalas se puede determinar los pacientes con SRIS o sepsis de intensidad moderada. Para determinar la gravedad de la enfermedad se va a utilizar APACHE II<sup>32</sup>.

## **B. APACHE II**

Es un método que surge en 1981 como un sistema que permite cuantificar la gravedad de la enfermedad a través de la valoración de 34 variables fisiológicas en las primeras 24 horas de estancia en UCI, que expresan la intensidad de la enfermedad y, por tanto, el estado clínico del paciente. Posteriormente, el número de variables se redujo a 13, de las cuales 11 eran variables fisiológicas y las otras dos dependían de la

edad y del estado de salud del individuo.

A través de este sistema podemos hacer una valoración pronóstica de la mortalidad, que consiste en detectar los trastornos fisiológicos agudos que atentan contra la vida del paciente y se fundamenta en la determinación de las alteraciones de variables fisiológicas y de parámetros de laboratorio, produciendo una determinada puntuación siguiendo el cuadro que a continuación se presenta (**Tabla 4**):



Tabla 4. Sistema de puntuación APACHE II.

	4	3	2	1	0	1	2	3	4
>41.0	30.9 – 40.9	38.5 – 38.9	36.0 – 38.4	34.0 – 35.9	32.0 – 33.9	30.0 – 31.9	<29.9		
>160	130 – 159	110 – 129	70 – 109	Presión arterial media (mm Hg)		50 – 69	<49		
>180	140 – 179	110 – 129	70 – 109	Ritmo cardíaco (latidos/min)		6 – 9	<39		
>50	35 – 49	25 – 34	12 – 24	Frecuencia respiratoria		10 – 11	<5		
>500	350 – 499	200 – 349	<200 - >70	Oxigenación (mm Hg)		61 – 70	55 – 60		
>70.7	7.60 – 7.69	7.50 – 7.59	7.33 – 7.49	Si FiO <sub>2</sub> >0.5 considerar A-aDO <sub>2</sub> Si FiO <sub>2</sub> <0.5 considerar PaO <sub>2</sub>		7.25 – 7.32	<7.15		
>180	160 – 179	155 – 159	130 – 149	pH arterial		120 – 129	7.15 – 7.24		
>7.0	6.0 – 6.9	5.5 – 5.9	3.5 – 5.4	Sodio (mMol/L)		2.5 – 2.9	11 – 119		
>3.5	2 – 3.4	1.5 – 1.9	0.6 – 1.4	Potasio (mMol/L)		3.0 – 3.4	<2.5		
>60	50 – 59.9	46 – 49.9	30 – 45.9	Creatinina (mg/100ml)		20 – 29.9	<20		
>40	20 – 39.9	15 – 19.9	3 – 14.9	Hematocrito (%)		1 – 2.9	<1		
				Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L)					

\* A las diferentes variables se le asignan valores de 0 a 4 puntos, según el grado de desviación respecto al estándar de la normalidad, que se puntúa como cero. La determinación debe realizarse en las primeras 24h del ingreso del paciente en UCI, escogiendo el valor más desfavorable de cada variable durante ese periodo. Con la suma de las puntuaciones de estas variables se obtiene el primer componente del APACHE II, que se considera una medida de la gravedad de la enfermedad del paciente.

Además, en este sistema de valoración se puntúan aspectos como la **edad del paciente** y el **estado de salud** previo del mismo, es decir, el motivo de ingreso en UCI (**Tabla 5**). La suma de los valores de ambos componentes constituye la puntuación total del APACHE.

**Tabla 5.** Puntuación APACHE II según la edad.

Edad (años)	Puntuación
≤ 44	0 puntos
45 – 54	2 puntos
55 – 64	3 puntos
65 – 74	5 puntos
≥ 75	6 puntos
Estado de Salud	
Pacientes no quirúrgicos o postoperatorio de cirugía urgente	5 puntos
Pacientes con postoperatorio de cirugía programada	2 puntos

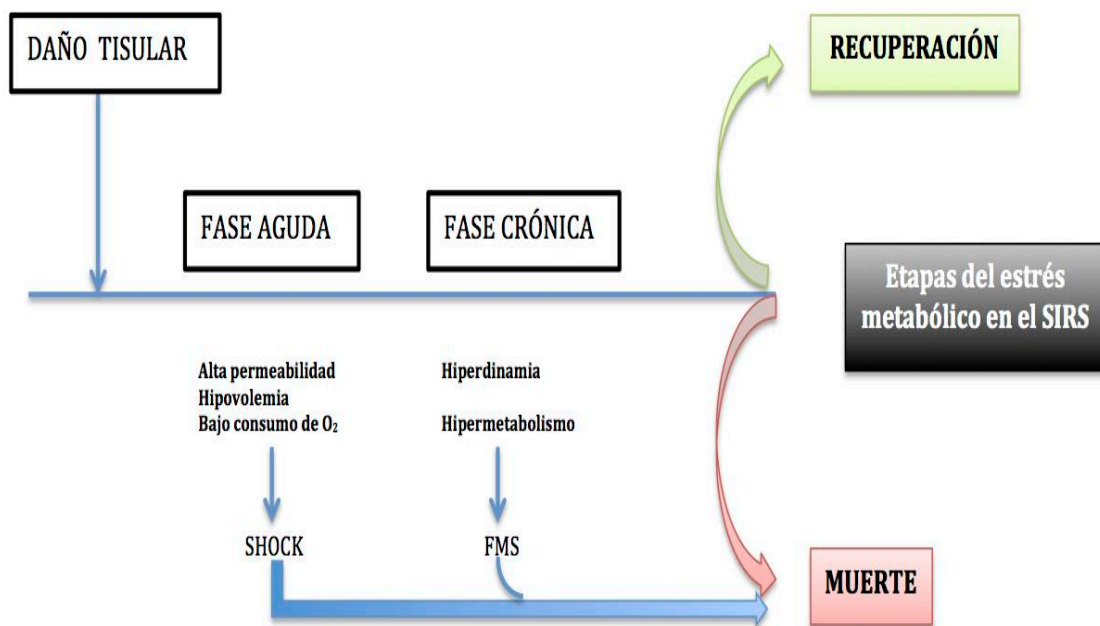
### 2.5.3. Alteraciones metabólicas en el SRIS.

#### 2.5.3.1. Metabolismo del SRIS.

La mayoría de los pacientes que sufren de un trauma grave o de una infección severa (sepsis) aunque están en ayuno o semiayuno, no presentan una cetoadaptación y tienen un hipercatabolismo (aumento de la degradación de proteínas) y un hipermetabolismo (aumento del gasto energético) como una respuesta metabólica sistémica que declina con la mejoría de la enfermedad causal<sup>33</sup>.

La respuesta metabólica a la lesión (también llamada “estrés metabólico”) activa una serie de mediadores del sistema neuroendocrino, que se extiende a influencias moduladoras paracrinos, entre los cuales se pueden mencionar el cortisol, las catecolaminas, el glucagón y la hormona del crecimiento. La activación del sistema inmune determina la liberación de citoquinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), e interleucinas como la IL-1 y la IL-2, entre otras<sup>34,35</sup>. Esta respuesta fisiológica tiene por objeto incrementar el aporte de oxígeno a los tejidos, en un contexto de aumento de

la demanda de dicho “nutriente”, como así también producir la energía necesaria que permita sostener las funciones vitales, la respuesta inflamatoria, la función inmune, y la reparación y cicatrización tisulares. Para ello es necesario priorizar el envío de sustratos hacia áreas con elevadas demandas metabólicas como son el hígado, heridas y células mononucleares<sup>34,36</sup>.



**Figura 2.** Fases del estrés metabólico en el SRIS.

Clásicamente se distinguen dos fases evolutivas durante el estrés metabólico. Las características de las mismas se exponen en la **Tabla 6**.

**Tabla 6.** Características de las fases del estrés metabólico.

FASE EBB (precoz)	FASE FLOW (tardía)
Choque	Catabolismo
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Caída de la perfusión tisular.</li> <li>▪ Velocidad metabólica disminuida.</li> <li>▪ VO<sub>2</sub> disminuido.</li> <li>▪ Hipotensión.</li> <li>▪ Hipotermia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aumento y liberación de glucocorticoides.</li> <li>▪ Velocidad metabólica aumentada.</li> <li>▪ VO<sub>2</sub> aumentado.</li> <li>▪ Glucagón aumentado.</li> <li>▪ Liberación de catecolaminas.</li> <li>▪ Liberación de citoquinas y mediadores lipídicos.</li> <li>▪ Producción de proteínas fase aguda.</li> <li>▪ Excreción urinaria de nitrógeno aumentada.</li> <li>▪ Disfunción tisular en el empleo de nutrientes.</li> </ul>

La fase **EBB** (también denominada como fase de **hipometabolismo o choque**) se caracteriza primordialmente por hipovolemia, hipotensión, hipoxia tisular e hipometabolismo. Los cambios observados durante la fase EBB se deben a la intensa actividad simpática, que ocasiona caída del gasto cardíaco, y con ello, disminución del transporte y consumo de oxígeno, el gasto energético, y la temperatura corporal. Todo ello asociado a un aumento de las concentraciones sanguíneas de la glucosa, lactato y ácidos grasos libres<sup>37</sup>. La fase **FLOW** (reconocida ésta como fase de **hipermetabolismo**) se desarrolla en el período postreanimación después de alcanzar la estabilidad hemodinámica y la correcta saturación tisular de oxígeno. Durante la fase FLOW existe un aumento del gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca y respiratoria; del transporte y consumo de oxígeno; y de la temperatura corporal. También se observa en esta fase un estado de hipermetabolismo, dado por el aumento del gasto energético, y con ello, del consumo de oxígeno y la producción de CO<sub>2</sub><sup>37,38</sup>.

El gasto energético alcanza un pico entre los días 3-4 después del trauma, para después disminuir progresivamente, pero los valores del mismo persisten elevados sobre los niveles basales hasta el 10º día, aproximadamente. Este suele incrementarse entre 1.5-2.0 veces sobre los propios del estado basal del individuo, pero suelen observarse aumentos mayores en dependencia del tipo y la gravedad del estrés<sup>37</sup>.

La intensidad de la respuesta metabólica se encuentra en estrecha relación con la agresión y la cantidad de mediadores inflamatorios activados. Si sucede una intercorrenza, el estrés metabólico puede reactivarse, y solo vuelve a declinar cuando la complicación ha sido controlada. La presencia de una lesión mantenida en el tiempo puede determinar la perpetuación del SRIS, lo que a su vez puede llevar a una DMO<sup>39</sup>.

### **2.5.3.2. Mediadores de la respuesta inflamatoria.**

#### **Vías neurológicas aferentes.**

Los estímulos del dolor (vías neurosensoriales) y las señales de receptores de volumen y de presión en el corazón y grandes vasos, estimulan centros hipotalámicos aumentando la actividad del sistema nervioso simpático y de la hipófisis con secreción de ACTH (Adrenocorticotropic Hormone) y la hormona antidiurética.

- **Hormonas:** Aumentan las hormonas “catabólicas” (catecolaminas, glucagón, glucocorticoides), STH y ADH. La insulina puede disminuirse inicialmente para luego mantenerse en niveles normales o elevados<sup>40</sup>.
- **Citoquinas:** Son polipéptidos sintetizados por macrófagos tisulares y circulantes en respuesta a las fagocitosis de gérmenes o restos celulares. Tienen efectos locales paracrinós o autocrinós y sistémicos (endocrinós). Destacan el TNF-  $\alpha$  las Interleucinas 1 y 6 y el Interferon (IF- $\alpha$ )<sup>40</sup>.

### **2.5.3.3. Fases de la respuesta inflamatoria sistémica.**

En algunos pacientes se observan 2 fases características. En otros la primera fase es poco aparente y desarrollan un estado hipermetabólico - hipercatabólico progresivo.

#### **A. Fase inicial**

Hay depresión hemodinámica (shock) con hipoperfusión e hipoxia tisular

(acidosis láctica), hipometabolismo con disminución del consumo de oxígeno e hiperglicemia por glucogenolisis. Esta fase puede durar sólo unas horas, pues si el paciente no es reanimado evoluciona a un shock irreversible y a la muerte. Se acompaña de gran estimulación del sistema nervioso simpático y del eje hipotálamo-hipófisis con niveles altos de adrenalina y noradrenalina, gluco y mineralocorticoides, TSH y ADH. Los niveles de insulina son bajos. Si el paciente es reanimado pasa a la siguiente fase<sup>38</sup>.

## **B. Fase de estabilización o hipermetabólica**

La fase de estabilización o hipermetabólica puede durar días o semanas condicionada por los mediadores antes descritos.

- **Metabolismo energético**

Hay hipermetabolismo, es decir, aumento del gasto energético y del consumo de oxígeno que es proporcional a la intensidad del estrés. En traumas o cirugía no complicada, el gasto aumenta en 5 a 10 %, mientras que en sepsis graves o en grandes quemados puede elevarse hasta el 100 %.

- **Metabolismo de la glucosa**

El aumento de las hormonas catabólicas produce resistencia a la insulina, la que aumenta sus concentraciones plasmáticas y también incrementan la neoglucogenia hepática. Todo esto conduce a hiperglicemia que puede descompensar a un paciente diabético o puede producirse una Diabetes Mellitus secundaria al estrés. La mayor disponibilidad de glucosa tiene por finalidad apoyar a tejidos de alta demanda (tejidos de reparación, células sanguíneas,...). A diferencia de lo que sucede en el ayuno sin estrés asociado, la neoglucogenia hepática no es inhibida por la administración exógena de glucosa<sup>40</sup>.

- **Metabolismo de los lípidos**

Por efecto del glucagón y de las catecolaminas se acelera la lipólisis y la salida de ácidos grasos libres y su disponibilidad como sustrato energético. Sin embargo, debido a los niveles normales-altos de insulina, la síntesis de cuerpos cetónicos en el hígado está inhibida. No hay cetoadaptación, aunque el paciente esté en ayuno. Esto impide la disminución de la proteólisis que se observa en esas circunstancias<sup>40</sup>.

- **Metabolismo de proteínas**

Se acelera la síntesis y especialmente la degradación de proteínas lo que se denomina hipercatabolismo. La mayor proteólisis ocurre en el músculo donde se oxidan AA y se sintetiza una mayor proporción de alanina (Ala) y Gln que van a neoglucogenia<sup>40</sup>.

Por otro lado, la mayor disponibilidad de AA permite la síntesis de proteínas prioritarias como las de fase aguda que secreta el hígado, las proteínas para la reparación de tejidos dañados y las necesarias para las células del sistema inmune<sup>40</sup>.

El hipercatabolismo se expresa en un notable aumento de las pérdidas de N como N ureico urinario. Este puede llegar a cifras de 20 a 30 g/día (equivalentes a 125-188 g de proteínas y a 600-900 g de MM). La cuantificación de este fenómeno es muy importante para tomar conductas de apoyo nutricional. Si el paciente mantuviera ese gran hipercatabolismo, la muerte sobrevendría en 2 a 3 semanas por un compromiso multisistémico y desnutrición proteica aguda (fallo orgánica múltiple: pulmonar, renal, intestinal, cardíaca, hepática, cerebral y del sistema inmune)<sup>40</sup>.

## **2.6. Las proteínas en el paciente crítico.**

El estado de estrés, que está asociado con trauma, SRIS, sepsis y el cáncer avanzado, se acompaña de alteraciones multisistémicas, cambios en el metabolismo de macronutrientes, actividades endocrinometabólicas y las respuestas inmunológicas. La respuesta al estrés implica incrementos en el gasto energético y en el uso de las reservas de proteínas, principalmente en las miofibrillas (actina y miosina) de la proteína del músculo esquelético<sup>41,42</sup>. En el hígado, la tasa de síntesis de proteínas como albúmina, transferrina, prealbúmina, proteína de unión al retinol y fibronectina se reduce, mientras que la síntesis de proteínas de fase aguda se acelera<sup>42</sup>.

La movilización de estas reservas no es un proceso catabólico unidireccional, sino más bien el resultado de un desequilibrio entre la síntesis de proteínas y la degradación, y el balance proteico negativo resultante puede estar asociado con inmunosupresión, mala cicatrización de heridas y debilidad muscular, que se podría traducir en reducción de la probabilidad de supervivencia de pacientes críticos y el aumento de la duración de la hospitalización y los costes<sup>43</sup>.

La preservación de la MM es una de las principales metas de la terapia nutricional para los pacientes críticos. En la práctica, este objetivo se logra mediante la suplementación de cantidades adecuadas de proteínas durante la fase aguda de la enfermedad<sup>42,43</sup>.

### **Principales proteínas estudiadas.**

#### **2.6.1. Albúmina.**

##### **2.6.1.1. Concepto y funciones.**

La albúmina es un único polipéptido, que consiste de 585 AA con un peso molecular de aproximadamente 69 kDa. El contenido de albúmina total es de 4-5 g / kg de peso corporal, de los cuales el 40-45% se encuentra en el espacio intravascular y el otro 60% está en el espacio intersticial. Debido a su peso molecular, relativamente, bajo en relación con las otras proteínas intravasculares principales (inmunoglobulinas), la albúmina constituye el 75-80% de la presión osmótica coloidal del plasma humano<sup>12,13</sup>.



La hipoalbuminemia puede afectar a la viscosidad de la sangre y la función de la célula endotelial debido a la alteración de la estructura globular, o mediante la inhibición de la relajación vascular mediada por óxido nítrico (NO) <sup>12,13</sup>.

Otra función importante de albúmina, es su capacidad de unirse a diversos ligandos en cuatro principales sitios de unión. Además, una serie de medicamentos se une a albúmina, como la aspirina, la warfarina, sulfonamidas, penicilina, digoxina, y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La albúmina es una fuente importante de grupos sulfhidrilo, radicales libres de nitrógeno y otras sustancias tóxicas. Esto puede ser una función importante en la configuración de la sepsis y el shock.

#### **2.6.1.2. Relación de albúmina con la inflamación y la nutrición.**

La hipoalbuminemia es el resultado de los efectos combinados de la inflamación y la inadecuada ingesta calórica de proteínas en los pacientes con enfermedades crónicas tales como la insuficiencia renal crónica. La inflamación y la malnutrición reducen la concentración de albúmina por la disminución de su tasa de síntesis, mientras que la inflamación solo se asocia con una mayor tasa catabólica fraccional (TCF) y, en casos extremos, aumenta la transferencia de albúmina fuera del compartimiento vascular. La inflamación está asociada con la enfermedad vascular y es probable, que cause un perjuicio para el endotelio vascular<sup>44,45</sup>.

La albúmina tiene importantes efectos fisiológicos que son esenciales para una salud normal. Sin embargo, no se ha demostrado que la administración sola de albúmina a los pacientes en estado crítico con hipoalbuminemia mejore la supervivencia o reduzca la morbilidad. Por lo tanto, la inferencia a partir de estos estudios clínicos, sugiere que la causa de la hipoalbuminemia es el responsable de la morbilidad y la mortalidad<sup>46</sup>.

Varios procesos de control de la concentración plasmática de albúmina, incluyen la tasa absoluta de la síntesis de albúmina, la TCF, distribución de albúmina entre los compartimentos vasculares y extravasculares, y la pérdida de albúmina exógena. La tasa

de síntesis de albúmina se ve afectada tanto por la nutrición y la inflamación, dado que la albúmina es una proteína de fase aguda negativa<sup>47</sup>.

### **2.6.1.3. Hipoalbuminemia en paciente crítico.**

La evolución del concepto presentado en esta parte del trabajo, es que la inflamación y factores nutricionales son responsables de la baja concentración de albúmina sérica y se asocian con el aumento de la mortalidad en la población en diálisis<sup>48</sup>. Para entender si una baja concentración de albúmina es un marcador sustituto o es responsable del aumento de la mortalidad, puede ser útil revisar la función de la albúmina. La albúmina tiene cinco funciones principales:

El mantenimiento de la presión osmótica coloidal, eliminación de radicales libres de unión y el transporte, efectos de inhibición de la función plaquetaria y antitrombóticos, y efectos sobre la permeabilidad vascular<sup>47</sup>.

La hipoalbuminemia refleja la morbilidad, predice la mortalidad y la duración en la que permanecen los pacientes críticos en UCI. La hipoalbuminemia puede deberse a lo siguiente: fuga transcápilar, disminución de la síntesis, etc<sup>46</sup>.

El uso de albúmina en el tratamiento de la hipovolemia se hace para mantener la presión oncótica. En el paciente crítico, no siempre la respuesta inflamatoria que da lugar a fuga capilar y pérdida de proteínas (incluyendo albúmina), células inflamatorias y grandes volúmenes de líquido en el espacio intersticial. El aumento de la permeabilidad vascular, es una causa importante de hipoalbuminemia en la enfermedad y las lesiones. La presencia de albúmina en el intersticio, extrae fluido, y en este espacio altera la reexpansión del espacio intravascular y hay un aumento de edema tisular. Esto podría provocar hipoxia en el tejido, que puede ser una causa contribuyente de fracaso multiorgánico<sup>46</sup>.

### **2.6.2. Prealbúmina. Marcador de evaluación nutricional en el paciente crítico.**

La determinación del nivel de prealbúmina, una proteína hepática, se da a través de un sensible y rentable método de evaluación de la gravedad de la enfermedad resultante de la malnutrición en pacientes que están, gravemente enfermos o tienen una enfermedad crónica.

Los niveles de prealbúmina han demostrado que se correlaciona con resultados de los pacientes y son un indicador preciso de su recuperación. En los pacientes de alto riesgo, los niveles de prealbúmina (determinados dos veces por semana) durante la hospitalización pueden alertar al médico de una disminución del estado nutricional, mejorar los resultados del paciente, y acortar la hospitalización en una economía cada vez más conscientes de los costos<sup>49,50</sup>.

La determinación del nivel de prealbúmina tiene un costo-efectivo y es un método objetivo para evaluar la gravedad de la enfermedad en pacientes que están gravemente enfermos o tienen una enfermedad crónica, siendo el marcador preferido para la desnutrición proteica. Se cuantifica fácilmente en instrumentos de laboratorio disponibles en todos los hospitales y se ve menos afectada por la enfermedad de hígado que otra proteína de suero<sup>50</sup>. Diversos estudios<sup>51-53</sup> sugieren que el reconocimiento de la malnutrición de proteínas y la iniciación de la terapia nutricional puede acortar la duración de la estancia hospitalaria y mejorar al paciente.

La prealbúmina tiene una de las tasas más altas de AA no esenciales que cualquier otra proteína en el organismo, por lo que es un marcador distinto para la síntesis de proteínas. Se produce por el plexo coroideo, por células de los islotes pancreáticos en el saco vitelino embrionario, y por las células enterocromafines en la mucosa gastrointestinal, siendo el hígado cuantitativamente la fuente más importante de su producción<sup>49</sup>.

Aunque el nivel de prealbúmina es un indicador sensible de la ingesta inadecuada de nutrientes, se debe usar sólo como una parte del programa integral de evaluación general. Factores tales como el alcoholismo agudo, uso de esteroides, y la privación de zinc, entre otros nutrientes, puede afectar el nivel de prealbúmina<sup>54</sup>. En los pacientes

con riesgo nutricional, sería conveniente el control de los niveles de prealbúmina dos veces por semana durante la hospitalización, estableciendo así protocolos eficaces en lo que respecta al estado nutricional del paciente alertando al profesional clínico<sup>49</sup>.

### **2.6.3. Ferritina.**

La ferritina es una proteína especializada en el depósito del hierro presente principalmente en el hígado, el bazo, la médula ósea y el músculo esquelético, aunque también ha sido identificada en las células corporales de muchos otros tejidos. Su vida media es de aproximadamente 50-75 horas.

La ferritina plasmática es considerada en la actualidad como la principal prueba para detectar estados de deficiencia o sobrecargas de hierro corporal, ya que 1µg/L equivale a 8 – 10 mg de hierro depositado, indicando por tanto, la cantidad de hierro disponible en el organismo<sup>55</sup>. Los niveles de referencia en plasma se establecen entre los 20 – 250 ng/ml en el caso de los hombres y entre 20 – 120 ng/ml en las mujeres.

La relación entre el aumento de la concentración de ferritina y el empeoramiento del estado clínico en pacientes gravemente enfermos es debido a la liberación mejorada por el sistema de macrófagos<sup>56</sup>. A partir de este, se considera la ferritina sérica como una proteína de fase aguda y un marcador útil de la gravedad de la situación clínica. Parece ser útil para predecir el resultado del paciente, pero no es fiable en la evaluación de las reservas de hierro en pacientes con elevado estrés.

#### **2.6.4. Transferrina.**

La transferrina es una betaglobulina transportadora de hierro. Posee una vida media de 8 – 10 días y sus cambios agudos son reflejo de modificaciones de las proteínas viscerales. Su mayor inconveniente para utilizarlo como marcador nutricional, es que sus cambios están muy ligados al metabolismo del hierro<sup>57</sup>, por lo que en presencia de déficit de este mineral sus niveles en sangre se ven aumentados, mientras que disminuye ante enfermedades hepáticas, renales o infecciosas<sup>55</sup>. Los niveles de referencia en plasma se establecen entre los 170 – 370 mg/dL.

##### **2.6.4.1. Anemia en el paciente crítico. Papel del hierro, ferritina y transferrina.**

Los pacientes críticos desarrollan con frecuencia la anemia debido a varios factores. Los mecanismos de retención de hierro causadas por la inflamación contribuyen a desarrollar esta fisiopatología. La etiología de la anemia en pacientes individuales pueden estar relacionados con el proceso de la enfermedad subyacente o simplemente se producen como consecuencia de las intervenciones de diagnóstico o terapéuticos en UCI<sup>58</sup>.

Entre los parámetros que se evalúan para el diagnóstico de anemia en UCI, están el hierro y sus principales marcadores biológicos de deficiencia como la ferritina y la saturación de transferrina. El hierro desempeña un papel clave en el transporte de oxígeno y la producción de energía y su deficiencia puede conducir a la anemia. Por desgracia, la inflamación es muy frecuente en pacientes críticamente enfermos, y estos marcadores a menudo no están disponibles<sup>59</sup>.

La ferritina es una proteína inflamatoria (reactante de fase aguda), su síntesis aumenta por las citoquinas circulantes, tales como IL-1 y TNF. Cuando estos mediadores de inflamación están presentes, el hierro almacenado en forma de ferritina tiende a aumentar y la movilización de hierro almacenado en el sistema reticuloendotelial tiende a disminuir<sup>60</sup>.

Varios estudios recientes, Tacke y cols.<sup>61</sup> y Piagnerelli y cols.<sup>62</sup> observaron una correlación moderada de ferritina y transferrina con los parámetros inflamatorios. Estos investigadores demostraron que valores de hierro sérico al ingreso se correlacionaron con la mortalidad a corto y largo plazo en pacientes de UCI y que los parámetros del metabolismo del hierro, en particular la saturación de transferrina que reflejan la disponibilidad de hierro en suero, son predictores del estado nutricional en pacientes de UCI. Generalmente, en pacientes críticos, especialmente con sepsis, la alteración del hierro es manifiesta donde los niveles plasmáticos de hierro y transferrina se reducen, mientras que los de ferritina tienden a elevarse.

Como marcador de riesgo, la ferritina puede ser útil en la identificación de pacientes que podrían prevenir la mortalidad o morbilidad en base al soporte y a la terapia que reciba el paciente. Autores en estudios recientes mostraron que la ferritina es un marcador de una vía final común de la respuesta inflamatoria sistémica que puede ser iniciada por diferentes procesos<sup>64</sup>. En esta población<sup>63</sup>, niveles muy altos de ferritina se asociaron con un mayor riesgo de muerte.

## **2.6.5. Otras proteínas.**

### **2.6.5.1. Proteína C-Reactiva.**

La PCR se descubrió en 1930 por investigadores que trabajaban con muestras de sangre de pacientes infectados con *Streptococcus pneumoniae*. En dichos sueros encontraron un precipitado conformado por el polisacárido C de la membrana bacteriana y una proteína que se le aglutinaba, siendo ésta la famosa PCR. Al principio se pensó que era una proteína patogénica, pero después se descubrió que se sintetiza en el hígado de manera fisiológica<sup>65</sup>.

La PCR es una proteína plasmática circulante, miembro de la clase de reactivos de fase aguda, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación y que desempeña un papel importante en la inmunidad innata, como un sistema de defensa temprano contra infecciones. Activa el sistema del complemento y la fagocitosis realizada por los

macrófagos (quienes expresan un receptor para la PCR), función que realiza al unirse a superficie de células próximas a la muerte celular y a algunos tipos de bacterias<sup>66</sup>. Al ser un reactante de fase aguda (pertenece a la familia de las pentraxinas) que se produce en hepatocitos y adipocitos<sup>67</sup> bajo control transcripcional por la IL-6, como respuesta a procesos que causan daño tisular, infección, inflamación o neoplasias malignas, es una de las proteínas defensivas más importantes del organismo, pues al unirse a la fosfocolina presente en células dañadas, a compuestos bacterianos, fúngicos o parasitarios; promueve la fagocitosis, destrucción bacteriana y la fijación del complemento<sup>68,69</sup>.

Al instaurarse el proceso inflamatorio, la PCR aumenta su concentración plasmática dentro de las primeras 6 horas y alcanza el pico máximo dentro de las 24-72 horas, tras el cual disminuye rápidamente al resolverse el proceso inflamatorio<sup>70</sup>. La PCR puede aumentar ante cualquier alteración que provoque respuesta inflamatoria y no es específica de procesos infecciosos. Otros factores que pueden aumentar los niveles de PCR son la obesidad, el tabaquismo, la osteoartritis degenerativa, la edad elevada, quemaduras, estrés postraumático, alteraciones emocionales y del ciclo menstrual. Así mismo, es conocido que tras un procedimiento quirúrgico sin complicaciones, el primer día se observa un aumento de la concentración de la PCR que desciende rápidamente tras el cese de respuesta inflamatoria<sup>71</sup>.

El aumento de la concentración de PCR se ha relacionado con la predicción de la severidad de la pancreatitis aguda<sup>72,73</sup> y de la peritonitis secundaria<sup>74</sup> y con el riesgo cardiovascular incluyendo el infarto agudo de miocardio<sup>75,76</sup>, como factor pronóstico de supervivencia tras resección de metástasis hepática de origen colorrectal<sup>77</sup>. En un meta-análisis acerca del valor predictivo de la PCR<sup>78</sup>, tanto pronóstico como diagnóstico de infección en pacientes quirúrgicos, se observó un aumento de su concentración tras la cirugía en todos los pacientes que declinaba el 2º y 3º día postoperatorio, mientras que se incrementaba en los pacientes con complicaciones infecciosas. El meta-análisis concluye que la PCR presenta alto valor tanto en el pronóstico como en el diagnóstico de infección post quirúrgica.

Los parámetros, como la PCR han sido considerados para evaluar la evolución de las infecciones y sepsis en el paciente crítico. La infección, la inflamación sistémica severa, disfunción de órganos, traumatismo de los tejidos, y muchas otras etiologías causan su inducción<sup>69</sup>. Un estudio reciente<sup>79</sup> indicó una relación significativa de la PCR, IL-6 y otros indicadores de inflamación, no sólo en la infección y la inflamación sistémica, sino también en la disfunción de órganos, así como diversos tipos de trauma del tejido. Estas proteínas son inducidas durante estados infecciosos y no infecciosos en la inflamación sistémica y en pacientes con disfunción de órganos<sup>80</sup>.

## **2.7. Aminoácidos en el paciente crítico.**

### **2.7.1. Aspectos generales.**

Los AA son la base de todo proceso vital ya que son absolutamente necesarios en todos los procesos metabólicos. Entre sus funciones más importante están el transporte óptimo de nutrientes y la optimización de su almacenamiento (es decir, agua, grasas, carbohidratos, proteínas, minerales y vitaminas)<sup>81</sup>.

En las enfermedades críticas, el objetivo principal de la administración de AA es proporcionar precursores para la síntesis de proteínas en tejidos y para proteger la masa muscular esquelética así como su función<sup>82</sup>.

Mientras que las necesidades de energía pueden ser evaluadas directamente por calorimetría indirecta, la ingesta óptima de AA en la enfermedad crítica es difícil de cuantificar porque el equilibrio de nitrógeno en todo el organismo no es un índice fiable de la síntesis de proteínas adecuada en el hígado, mucosa intestinal y el sistema inmune<sup>82</sup>. En condiciones fisiológicas, la administración intravenosa de AA conduce a la estimulación de todo el organismo y a la síntesis de proteínas del músculo<sup>83</sup>.

En la enfermedad crítica, las hormonas de estrés y mediadoras inflamatorias inhiben la insulina y la eficiencia anabólica de AA, lo que hace que la pérdida de tejido magro sea inevitable en los pacientes con trauma grave o sepsis a pesar del apoyo nutricional agresivo<sup>84</sup>. En estas situaciones, la estimulación de la síntesis de proteínas



requiere una disponibilidad adecuada de todos los AAE<sup>85</sup>. Un estudio reciente<sup>86</sup> en pacientes críticos, se observó que la suplementación parenteral de AA durante la primera semana de tratamiento en UCI, se podrían utilizar para mejorar el equilibrio de proteínas en todo el organismo. En el mismo año, otro estudio<sup>87</sup> consideraron que la administración de proteínas y AA son fundamentales para el apoyo nutricional óptimo en pacientes críticos, y que su suplementación en cantidades recomendadas en la fase temprana de la estancia en UCI se asoció con unos resultados más favorables.

## **2.7.2. La Glutamina.**

### **2.7.2.1. El papel de la glutamina (Gln) en pacientes de cuidados intensivos.**

La Gln es el AA más abundante en el plasma, encontrándose implicado en una amplia variedad de procesos metabólicos y bioquímicos. Aunque inicialmente fue clasificado como un AA no esencial, la Gln se ha considerado más recientemente como “condicionalmente” esencial en estados catabólicos<sup>88</sup>.

La Gln contribuye a la regulación del estado redox, siendo un precursor de glutatión y demás AA, además de contribuir en la síntesis de las bases púricas y pirimídicas y por consiguiente de los ácidos nucleicos. La Gln es también el sustrato preferencial de las células que se dividen rápidamente, tales como los enterocitos y células inmunes, y por lo tanto puede estimular su proliferación<sup>89</sup>.

En condiciones hipercatabólicas, los niveles plasmáticos de Gln se reducen, lo que se asocia con un mal pronóstico<sup>90</sup>. Los pacientes críticos y los que se someten a una cirugía mayor están en riesgo de desnutrición, translocación bacteriana y infecciones adquiridas. Hasta el 40% de los pacientes en UCI pueden adquirir infecciones nosocomiales. Como resultado, aumentan los riesgos de mortalidad, así como las estancias hospitalaria y los gastos<sup>88</sup>.

Varios estudios<sup>88,91,92</sup> han abordado la eficacia de la suplementación parenteral o enteral con Gln en la reducción de las tasas de complicaciones en estado crítico y en el postoperatorio de pacientes. La suplementación enteral con Gln reduce las

complicaciones infecciosas en pacientes críticos y en pacientes traumatizados<sup>88</sup>. A nivel parenteral, la suplementación con Gln también redujo las complicaciones infecciosas en pacientes con quemaduras graves alimentados por vía enteral y también durante la peritonitis secundaria<sup>93</sup>. Griffiths y cols.<sup>89</sup> informaron que la Gln parenteral mejoró los resultados, y que la gravedad de las complicaciones y las tasas de mortalidad en UCI asociados se redujeron en pacientes tratados con Gln.

Existe cierta controversia, sin embargo, sobre la suplementación de Gln. Diversos estudios de meta-análisis<sup>94</sup> realizados en 2014 y 2015 respectivamente, no encontraron pruebas moderadas sobre la suplementación con Gln y la reducción de la tasa de infección y días de ventilación mecánica de pacientes en estado crítico o quirúrgicos. El segundo meta-análisis<sup>95</sup>, concluyó que estudios recientes sugieren que la administración enteral de Gln puede no proporcionar beneficios clínicos significativos en pacientes adultos con ventilación mecánica y FMO. Se necesita por tanto una mayor información para aplicar estos resultados a otros grupos de pacientes de cuidados intensivos.

### **2.7.2.2. Mecanismos que contribuyen a los efectos beneficiosos de Gln en pacientes en UCI.**

#### **A. Gln y la barrera intestinal.**

La barrera intestinal juega un papel fundamental en la defensa de un organismo, y alteraciones de esta barrera puede contribuir a la incidencia de la infección. La barrera del intestino está regulada por un equilibrio entre la proliferación celular y la apoptosis y entre la síntesis y la degradación de proteínas. La Gln estimula la proliferación del enterocito y disminuye la apoptosis de las células del epitelio intestinal humano. Estimula el crecimiento de la mucosa del intestino delgado y también mejora el transporte de iones<sup>96</sup>.

**B. Gln y la función inmunológica.**

En la enfermedad crítica, la función inmune se encuentra alterada encontrándose relacionada con la expresión del antígeno leucocitario humano, que juega un papel crítico en la inducción de la respuesta inmune celular<sup>97</sup>. La Gln también estimuló la proliferación de linfocitos en ratones, y Gln parenteral aumenta el recuento de linfocitos durante la pancreatitis aguda. Por lo tanto, Gln puede mejorar la respuesta inmune celular durante la enfermedad crítica<sup>98,99</sup>.

**C. Gln y glutatión.**

La Gln proporciona la fuente de glutamato, un AA precursor de glutatión. El sistema del glutatión es uno de los principales mecanismos que protegen del estrés oxidativo en las células<sup>99</sup>. Un estudio<sup>100</sup> demuestra que la suplementación con Gln durante 7 días aumenta los niveles totales de glutatión en plasma en pacientes críticos con trauma que reciben NE estándar.

**D. Gln y proteínas de choque térmico.**

La Gln tiene un efecto protector sobre las células mediante la inducción de la producción de proteínas de choque térmico que a su vez protegen a las células contra los agentes tóxicos o lesiones patológicas. De hecho, los datos experimentales<sup>101</sup> han demostrado que Gln aumenta la expresión de proteínas de choque térmico en las células mononucleares de sangre periférica en humanos, en células del epitelio intestinal, y en varios órganos de ratas. Una mejora de la expresión de la proteína de choque térmico se asocia generalmente con una atenuación de lesiones de los tejidos<sup>98,99</sup>.

**E. Gln y la respuesta inflamatoria.**

Durante la pancreatitis aguda, la suplementación de Gln con NP disminuye la respuesta inflamatoria por una disminución de la IL-8, TNF- $\alpha$  o PCR. Los datos

experimentales también han demostrado que Gln influye en la respuesta inflamatoria y tiene la capacidad de reducir el TNF- $\alpha$ <sup>102</sup>. En efecto, la Gln disminuye la producción de IL-8 por la línea de células epiteliales intestinales. Por otra parte, utilizando un modelo de la mucosa duodenal cultivada, se ha demostrado que Gln enteral reduce IL-6 e IL-8 de producción basal, de una manera específica en comparación con los controles isonitrogenados e isoosmolar. En condiciones inflamatorias, Gln no sólo reduce la producción de IL-6 e IL-8, sino que también aumenta citoquina antiinflamatoria IL-10<sup>102</sup>.

#### **F. Gln y metabolismo de la glucosa**

Además de la regulación de la respuesta inflamatoria, las citoquinas proinflamatorias como la IL-6 y IL-8 puede jugar un papel importante en el mecanismo de resistencia a la insulina, ya que son regulados hasta en las células adiposas de individuos resistentes a la insulina. Por lo tanto, la modulación de la respuesta inflamatoria debe influir en la sensibilidad a la insulina. De hecho, la suplementación con Gln reduce episodios hiperglucemia y las necesidades de insulina en los pacientes críticos<sup>99</sup>.

Se ha informado de que la hiperglucemia pronunciada puede aumentar el riesgo de complicaciones en estos pacientes y en los pacientes con diabetes, y que la terapia intensiva de insulina con un control estricto de la glucemia disminuye la mortalidad y la morbilidad en pacientes de UCI<sup>103</sup>. Sin embargo, un estudio reciente<sup>104</sup> no aconseja una terapia con insulina en pacientes graves suplementados con Gln ya que puede tener un impacto negativo en el pronóstico de los pacientes.

#### **2.7.3. Arginina y Citrulina.**

La arginina (Arg) es un AA no esencial, pero por su importancia en la enfermedad crítica se considera un AA “condicionalmente” esencial<sup>105,236</sup>. Es un secretagogo

potente para la hormona del crecimiento, prolactina, insulina, y el glucagón. Es una fuente importante de óxidos nitroso y nítrico, ambos son importantes como mediadores de dilatación vascular, la síntesis de proteínas hepáticas, y el transporte de electrones en la mitocondria. En animales experimentales, Arg ha sido demostrada para estimular diversas funciones inmunológicas, en particular, la inmunidad mediada por células<sup>106</sup>.

La Arg ha sido etiquetado como un AA condicionalmente esencial debido al hecho de que, en momentos de estrés, fuentes endógenas no satisfacen la demanda de los AA, y por lo tanto se requiere la ingesta externa<sup>107</sup>. Al igual que Gln, Arg es un regulador importante del sistema inmunológico y también precursor para la síntesis de óxido nítrico (ON), que tiene funciones inmunorreguladoras, incluyendo la muerte de patógenos y la modulación de la producción de citoquinas. También actúa eliminando aniones superóxido<sup>108</sup>. ON también es bien conocido como un vasodilatador que permite un aumento del flujo de sangre en los sitios de lesión. Varias isoformas de ON sintasa son responsables de la producción de ON.

La ON sintasa inducible está regulada transcripcionalmente por mediadores de la inflamación, por lo que la síntesis de ON sólo está limitada por la concentración disponible de Arg. La producción de ON desproporcionada causada por la administración de suplementos de Arg puede conducir a una excesiva vasodilatación e inestabilidad hemodinámica, que a menudo se observa en pacientes con SRIS<sup>109</sup>.

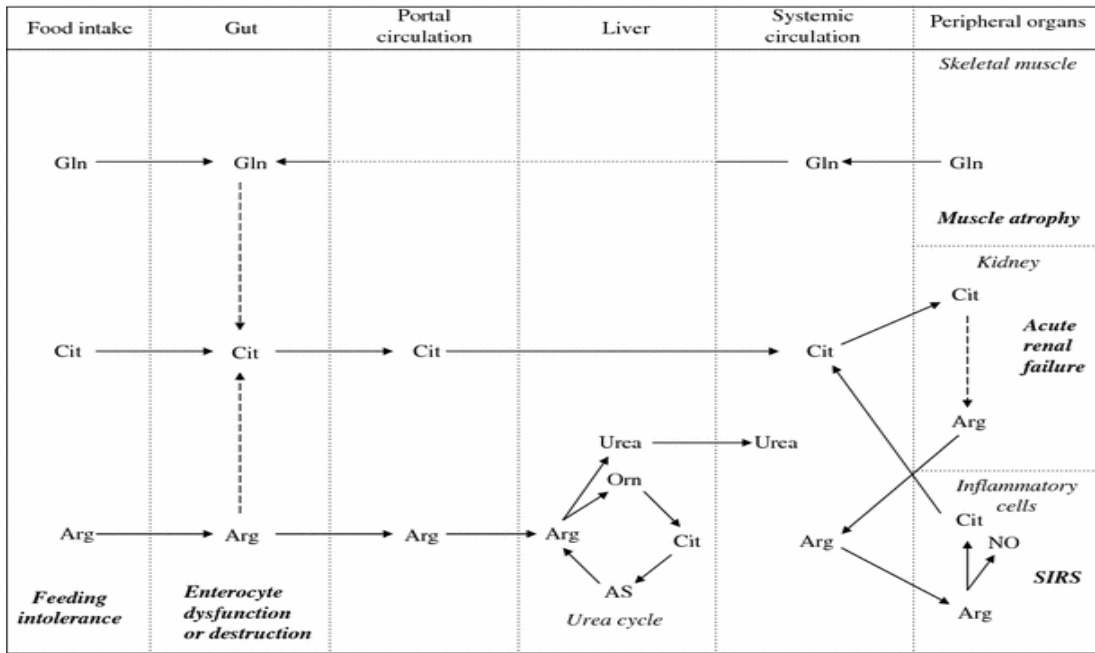
Por otro lado, la citrulina (Cit) es un AA no proteico sintetizado en la mucosa intestinal a partir de Gln y AA derivados<sup>110</sup>. Además de sus propiedades antioxidantes, Cit es una fuente muy importante periférica de Arg, dándole un papel clave en la homeostasis de nitrógeno (síntesis de proteínas) y el metabolismo del ON. Una pequeña cantidad de Cit en circulación está ocupada por diferentes tipos de células, como los macrófagos y las células endoteliales, donde tiene lugar la síntesis intracelular de Arg<sup>111</sup>.

Por un lado, la isquemia del intestino delgado se relaciona con la reducción aguda de masa del enterocito y la pérdida de la función de barrera del intestino por la elevación del epitelio de las vellosidades. Por otro lado, el SRIS y sepsis podrían estar relacionados con una disfunción aguda de los enterocitos. Los pacientes críticos con

shock tienen una reducción aguda de la masa del enterocito y la síntesis de Cit intestinal reducida, lo que lleva a una baja concentración de Cit plasmática. La insuficiencia intestinal aguda podría ser definida como una reducción aguda de la masa de los enterocitos y / o disfunción aguda de los mismos, asociada o no con la pérdida de la función de la barrera del intestino<sup>112</sup>.

Un estudio reciente<sup>113</sup> sobre la evaluación de la disfunción intestinal en pacientes con pancreatitis aguda añade más evidencia para el uso de la Cit plasmática como marcador de insuficiencia intestinal aguda. En este contexto, la concentración de Cit plasmática fue menor en la pancreatitis aguda grave que en la pancreatitis aguda leve, y se correlacionó negativamente con el nivel sérico de la I-FABP (Intestinal Fatty Acid-Binding Protein). Por el contrario, el nivel sérico de la I-FABP se correlacionó positivamente con una puntuación clínica de la disfunción intestinal, la fisiología aguda y la escala de severidad APACHE II, la concentración de PCR, y la duración de la estancia en UCI. Este estudio confirma que en los pacientes en situación de riesgo de disfunción del intestino delgado debido a SRIS y la hipovolemia, la disfunción intestinal clínica se asocia con la evidencia biológica de necrosis de enterocito evaluadas por aumento de la concentración I-FABP; y, por último, la reducción aguda de masa del enterocito se evidencia por la concentración de Cit plasmática inferior.

Como el SRIS afecta potencialmente a la función e integridad intestinales, el metabolismo de Gln puede verse alterado con la consecuente reducción en la producción de Cit<sup>110</sup>. Un estudio reciente<sup>114</sup> observó que los pacientes con SRIS presentan niveles de Cit sérica inferiores, algo que en parte podría deberse a un defecto en la conversión metabólica de Gln a Cit<sup>112</sup>.



**Figura 3.** Representación esquemática del metabolismo de los AA, la integración de las condiciones particulares de los pacientes críticamente enfermos. Gln, Arg, Cit, Orn, AS (argininosuccinato), ON, SRIS (Fuente: Piton y cols.).

Además de la reducción de la masa isquémica del enterocito, otra hipótesis es la existencia de su disfunción asociado con SRIS, sin necrosis de enterocitos, que podría reducir la síntesis de Cit. El valor pronóstico de la concentración de Cit plasmática baja en los pacientes críticamente enfermos ha sido estudiada, donde el 44% (24/55) de los pacientes críticamente enfermos tenía una concentración de Cit plasmática  $\leq 10$  mmol/l, 24 h después de su ingreso en UCI<sup>112</sup>. Una Cit plasmática baja a las 24 h fue factor independiente de mortalidad.

Además, los pacientes con concentraciones plasmáticas bajas de Cit tuvieron mayor concentración de PCR en suero y la tasa de infección nosocomial, y una concentración de Arg en plasma inferior. Mientras que las concentraciones de Cit en plasma fueron constantes entre los pacientes sin shock, en pacientes con shock la concentración plasmática de Cit se encontró disminuida. Esta concentración de Cit es una variable continua, que puede medir la masa del enterocito funcional en condiciones agudas, como el factor V para el hígado.

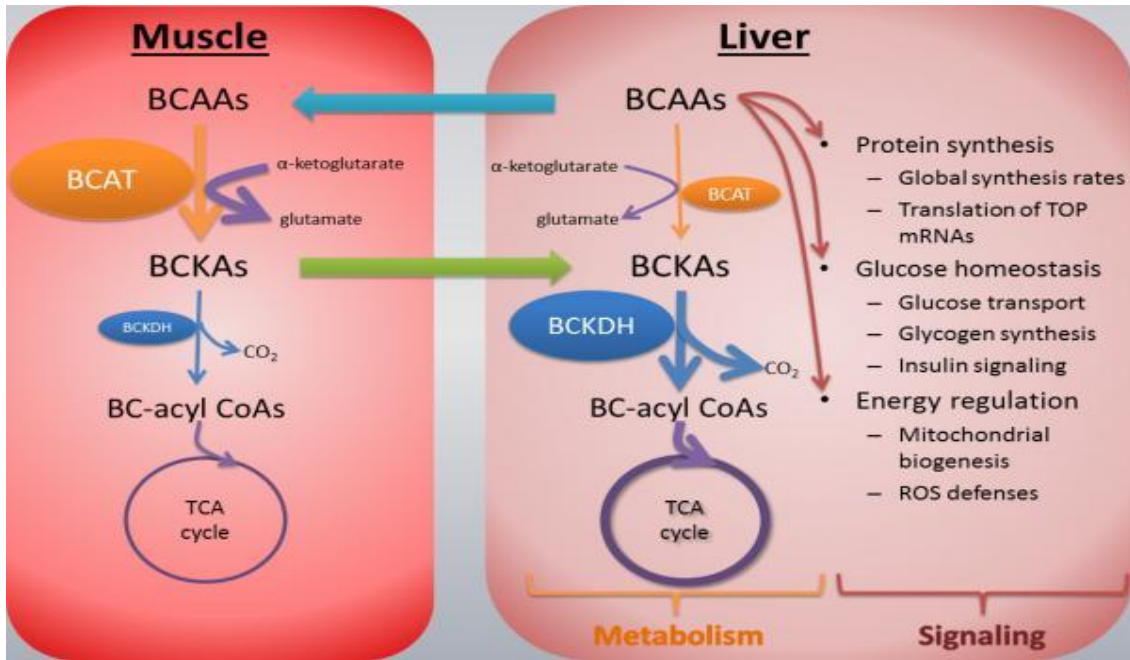
Por otra parte, en pacientes en estado crítico dos condiciones pueden inducir una mayor concentración de Cit plasmática. En primer lugar, la NOS inducible en SRIS puede aumentar la síntesis de Cit extra-intestinales de Arg<sup>115</sup>. En segundo lugar, la insuficiencia renal aguda, una condición frecuente en pacientes en estado crítico, puede disminuir la síntesis de Arg renal, y puede hacer que la concentración de Cit falsamente sea alta en plasma. Por lo tanto, una concentración plasmática de Cit normal ( $\geq 20$  mmol/L) puede estar enmascarada por la síntesis de Cit extra-intestinales, o la acumulación renal. Por el contrario, las concentraciones de Cit plasmáticas bajas observadas en los pacientes críticos es probable que refleje disminución de la síntesis de Cit en el intestino. Dos estudios recientes han encontrado que la baja concentración de Cit plasmática observada en pacientes críticamente enfermos es el resultado de una síntesis de Cit disminuida<sup>116</sup>. Esto sugiere que a pesar de SRIS y la insuficiencia renal aguda, los pacientes críticamente enfermos con shock tienen menos síntesis de Cit intestinal causando baja concentración de Cit plasmática. La biodisponibilidad de Gln reducida, el principal precursor de la Cit, también podría ser responsable de la disminución de la síntesis de Cit intestinal.

#### **2.7.4. Aminoácidos de cadena ramificada.**

Existen 3 AACR, Leu, Iso-leu, y Val. A pesar de que los AA, por lo general, no se consideran una fuente de energía, los AACR sirven de combustible muy importante para el músculo esquelético, especialmente durante situaciones de estrés. Estos promueven la síntesis de proteínas, reducen la degradación de proteínas, y sirven como sustratos para la gluconeogénesis. Todo el metabolismo se produce en el músculo esquelético, hecho que aumenta su utilidad en la disfunción del hígado<sup>117</sup>.

El metabolismo de los AACR se da fundamentalmente en el hígado y el músculo<sup>107</sup>. Los AACR absorbidos en el intestino llegan al hígado, donde desempeñan diversas funciones de señalización y sintéticas de proteínas<sup>19</sup>.





**Figura 4.** Metabolismo de los AACR en músculo e hígado (fuente: Mattick y cols.).

Los cambios que se producen en los sistemas de mamíferos después del SRIS, pueden inducir cambios importantes en HC, proteínas y el metabolismo energético. Si estos eventos persisten por mucho tiempo que dan como resultado un severo agotamiento de la MM corporal, disfunción múltiple de órganos, y, finalmente, la muerte.

Recientes estudios sugieren que en el hígado, los AACR pueden llevar a cabo funciones de señalización, más específicamente a través de la activación de la mTOR (vía de señalización), lo que resulta en influencias positivas en una amplia variedad de procesos metabólicos y funciones de síntesis, incluyendo el aumento de la traducción de proteínas, mejorar la resistencia a la insulina, el aumento de la insulina-independiente del transporte de glucosa, y la reducción del estrés oxidativo después de una lesión grave e infección<sup>118</sup>. Sin embargo, la comprensión de los efectos de todo el sistema de AACR, que integra los aspectos metabólicos y de señalización, actualmente es carente.

La investigación adicional en este sentido contribuirá a racionalizar el diseño y optimización de los suplementos nutricionales que contienen AACR para los pacientes

críticamente enfermos. Tanto en el laboratorio y como la experiencia clínica, se ha demostrado que los AACR mejoran el equilibrio de nitrógeno, aunque no todos los informes coinciden. El beneficio clínico más demostrable de la administración de AACR parece darse en momentos de estrés máximo. Una suplementación con AACR en un 45% se considera más óptimo para el balance de nitrógeno y la síntesis de proteínas<sup>99</sup>.

Los pacientes críticamente enfermos corren el riesgo de complicaciones, a menudo derivadas de infecciones contraídas después de la admisión en el hospital, que conducen a una prolongación y aumento de la intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica, en lugar de una amortiguación de la respuesta que indique la recuperación<sup>107</sup>.

La condición resultante es el SRIS y pone más presión sobre los recursos del huésped, conduce a una pérdida significativa de la masa corporal magra, la disfunción microvascular diseminada y finalmente SMOD y la muerte<sup>119</sup>. La suplementación nutricional en pacientes críticamente enfermos es esencial para la reposición de nutrientes endógenos y para disminuir la pérdida de masa corporal magra debido al aumento de la proteólisis en los tejidos periféricos.

En este sentido, la nutrición no debe ser vista sólo como un apoyo complementario, sino también como una estrategia terapéutica activa, con el objetivo de modular diversos efectos perjudiciales de un trauma severo a nivel celular, estrés oxidativo y proteólisis excesiva<sup>120</sup>.

La mayoría de los estudios sobre la administración de suplementos nutricionales se han centrado en la composición de AA debido a que el SRIS y los trastornos metabólicos asociados aumenta la necesidad la utilización de los AA endógenos para la producción hepática de proteínas de fase aguda y la gluconeogénesis, el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal, y de la respuesta inmune<sup>121</sup>. La administración de suplementos de AA podría evitar la pérdida excesiva de masa corporal magra, y permitir una eventual recuperación a través de la resolución de la respuesta inflamatoria.

### **2.7.5. Otros AA.**

La mayoría de los AA liberados al plasma durante la proteólisis muscular pueden utilizarse para la síntesis de nuevas proteínas o para la producción de energía. Los AA aromáticos fenilalanina (Phe), tirosina (Tyr) y Trp, y los azufrados Met y Tau suelen metabolizarse en el hígado<sup>111</sup>. Se sabe que las concentraciones de Phe aumentan en pacientes con sepsis o quemaduras.

Un aumento en la liberación de Phe durante el catabolismo del músculo esquelético fue propuesto como una causa potencial<sup>111</sup>. Por su parte, la Tyr es un AA importante para el metabolismo general y es un precursor de la adrenalina y la dopamina, que regulan el estado de ánimo. En un estudio<sup>122</sup> se sugirió que la interconversión de Tyr es insuficiente en varios estados de la enfermedad y que la podría convertirse en un AA condicionalmente esencial. Otro AA, el Trp, que es un AAE, además de regular los niveles de serotonina, ayuda a que el sistema inmunológico funcione correctamente. También es importante en la formación de la vitamina B<sub>3</sub><sup>123</sup>. Pero sólo cantidades mínimas de Trp y Phe liberadas del músculo pueden emplearse para la producción de nuevas proteínas y como resultado, estos dos AA generalmente se acumulan en el plasma. Para compensar esto, el cuerpo acelera las vías metabólicas que son usadas normalmente para degradar a estos dos AA potencialmente tóxicos<sup>123</sup>.

Respecto al AA azufrado Met, en su forma natural, la L-Met es un AAE proteínogénico y como sucede en caso de todos los AAE, no puede ser sintetizados por el propio organismo. Por lo tanto, su ingesta adecuada a través de la dieta o mediante los suplementos alimenticios es de crucial importancia. Además de su papel en la síntesis de proteínas, la Met es un precursor de moléculas con gran relevancia para que los pacientes críticos mantengan sus funciones intestinales, incluyendo la digestión, absorción y metabolismo de los nutrientes, la vigilancia inmunológica de la capa del epitelio intestinal y la regulación de la respuesta de la mucosa a antígenos extraños<sup>124</sup>.

Por otra parte, la L-Ala se crea en las células musculares a partir del glutamato, en un proceso llamado transaminación. La ALT (Alanina aminotransferasa) cataliza la reacción en la que el grupo amino de la Ala se transfiere al  $\alpha$ -cetoglutarato. Mientras que Ala en el hepatocito se va a convertir en glucosa-6-P, Gln va a constituirse en

sustrato energético para las células del intestino delgado y colon, preservando así la integridad de la pared y evitando la translocación bacteriana<sup>125</sup>.

Respecto al ácido aspártico (Asp) y ornitina (Orn), ambos protegen al hígado ayudando a la expulsión de N y amoníaco<sup>126</sup>. El Asp aumenta la resistencia y es bueno para la formación de células y el metabolismo, y se combina con otros AA para formar moléculas que absorben las toxinas y sacarlas de la circulación sanguínea<sup>127</sup>. Mientras que, Orn es esencial para la fabricación de urea, que elimina el amoníaco del cuerpo, desechando así estas toxinas. El cuerpo utiliza la L-Orn para sintetizar los AA como Arg y otros, para un sistema inmunológico saludable, ayudando en la regeneración del hígado y también para que la insulina funcione como una hormona anabólica ayudando a construir el músculo<sup>128</sup>.

El efecto de L-Asp - L-Orn sobre la eliminación del amoníaco en sangre se ha demostrado en estudio clínico reciente<sup>129</sup>, donde llegaron a la conclusión de que la infusión de que la L-Asp – L-Orn durante 7 días impide el aumento de amoníaco venosa y podría proteger a los hepatocitos después de una lesión.

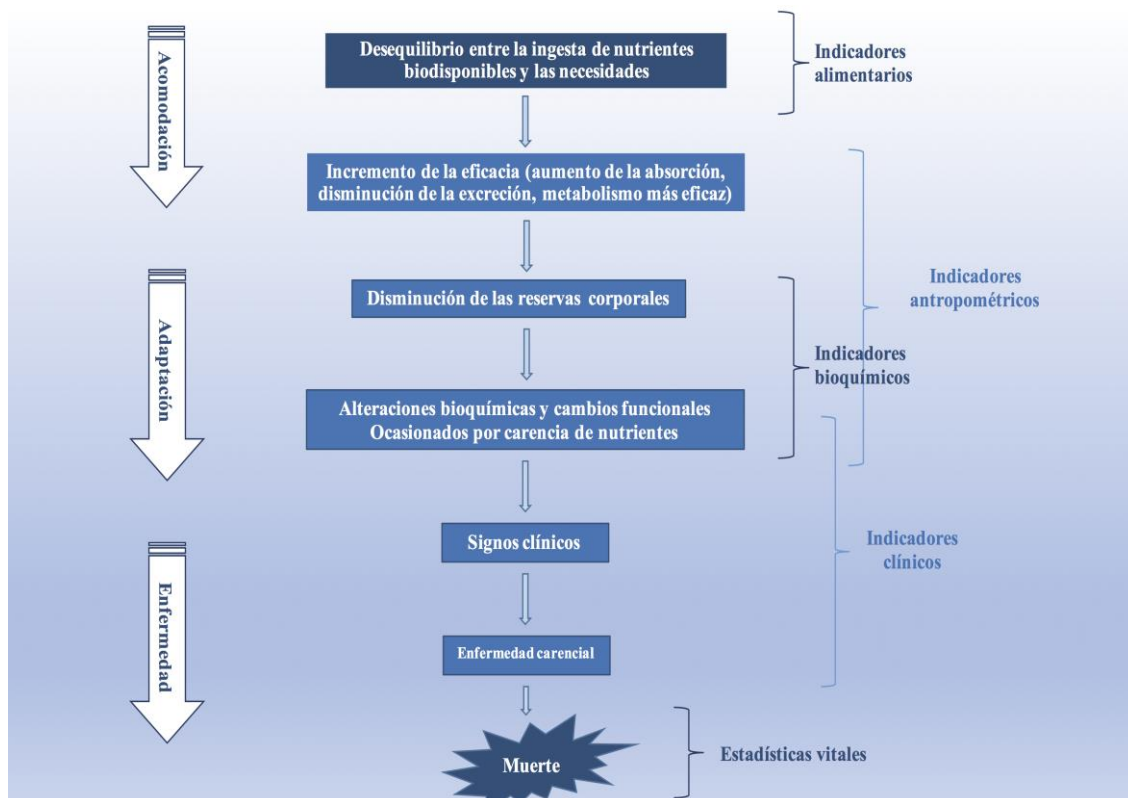
## **2.8. Valoración del estado nutricional.**

### **2.8.1. Introducción.**

La valoración nutricional completa en paciente crítico tiene como objetivo evaluar el riesgo de mortalidad y morbilidad de la malnutrición, identificar y separar de forma individualizada sus causas y consecuencias así como analizar el grupo de enfermos con mayor posibilidad de beneficiarse del SN<sup>130-133</sup>. De acuerdo con la OMS, la Valoración del Estado Nutricional (VEN) se define como “La interpretación de la información obtenida de estudios bioquímicos, antropométricos, bioquímicos y/o clínicos, y que se utiliza básicamente para determinar la situación nutricional de individuos o de poblaciones en forma de encuestas”<sup>134,135</sup>.

La valoración nutricional se efectúa en todos los tipos de poblaciones, tanto en persona sana como en pacientes de diferentes patologías. Los pasos para realizar la valoración se realizan de similar manera pero teniendo en cuenta las características específicas de la enfermedad que sufren. Una buena nutrición tanto en cantidad como en calidad de nutrientes, ayuda a prevenir enfermedades y a desarrollar el potencial físico y mental del individuo<sup>136</sup>.

Para realizar una adecuada valoración nutricional se debe tener en cuenta la composición corporal adecuada para la edad, sexo y situación fisiológica, con el fin de poder establecer límites comparativos entre salud y enfermedad<sup>134</sup> (**Figura 5**).



**Figura 5.** Límites comparativos entre salud y enfermedad.

### 2.8.2. Métodos para la VEN.

Existen diferentes métodos de VEN en poblaciones, pudiendo ser objetivos o subjetivos, y diferenciándose en la capacidad para detectar cambios en un periodo corto de tiempo, en su capacidad para demostrar la presencia de desnutrición y para evaluar la respuesta ante una intervención nutricional, etc. En la **Tabla 7** se describen los métodos de evaluación del estado nutricional y los parámetros a determinar en cada caso.

En la realización de una evaluación del estado nutricional tanto de una población como a nivel individual, además de realizar un completo estudio antropométrico debemos de recoger la **historia Dietética** completa y una adecuada **historia clínica** de los sujetos<sup>134,137</sup>.

**Tabla 7.** Metodología para la VEN.

MÉTODOS EMPLEADOS EN LA VEN		
MÉTODOS OBJETIVOS	ANTROPEMÉTRICOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Índice de Masa Corporal (IMC)</li> <li>• Pérdida de peso</li> <li>• Pliegues y perímetros corporales</li> </ul>
	BIOQUÍMICOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Albúmina</li> <li>• Prealbúmina</li> <li>• Transferrina</li> <li>• Ferritina</li> <li>• Proteína transportadora de retinol</li> <li>• Balance nitrogenado</li> <li>• Índice creatinina - altura</li> </ul>
	COMPOSICIÓN CORPORAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Densitometría</li> <li>• Bioimpedancia</li> </ul>
MÉTODOS SUBJETIVOS		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración Global Subjetiva</li> <li>• Mini nutritional Assesment</li> </ul>

### 2.8.2.1. Metodología de evaluación nutricional según la situación nutricional del individuo.

Sea cual sea la situación nutricional del individuo o del colectivo, se deben aplicar los distintos sistemas de evaluación nutricional, aunque la utilidad de los mismos será mayor o menor según el grado de desnutrición o hipernutrición.

#### A. Situación de exceso nutricional.

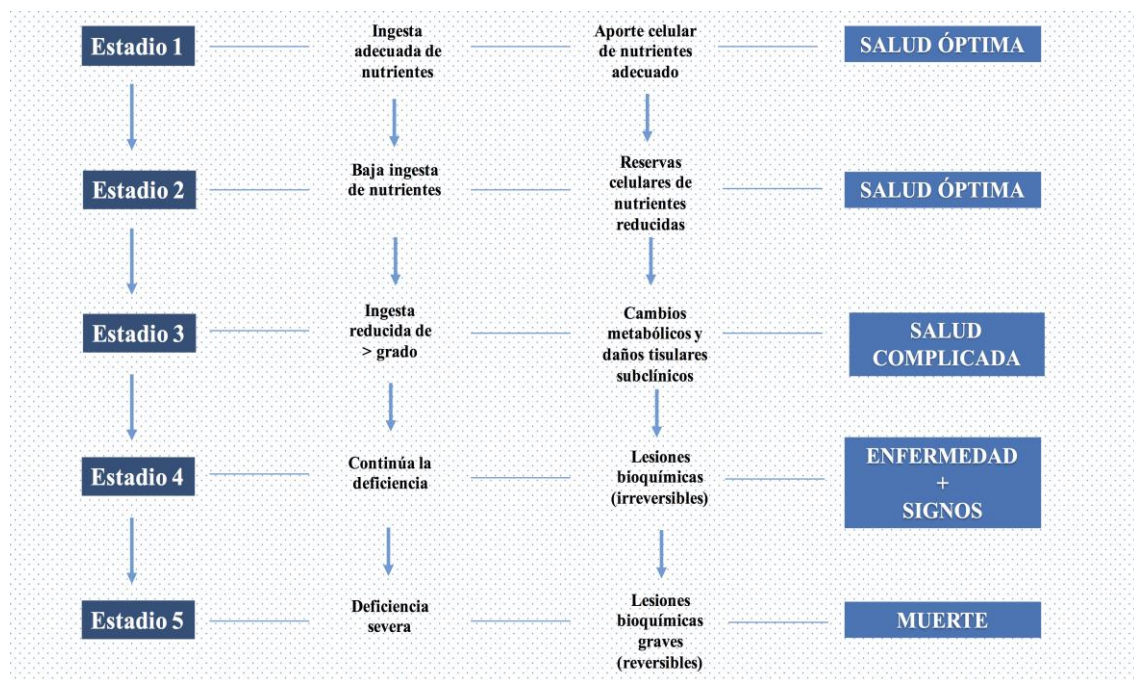
En el organismo, se pueden producir problemas de acumulación o depósito, como puede ocurrir con un exceso de grasa acumulada por una elevada ingesta de energía, o un exceso de colesterol, consecuencia directa de una ingesta de colesterol alimentario, o un exceso de grasa saturada en personas predispuestas a ello, o, por otro lado, producirse una siderosis debido a una exagerada absorción de hierro dietético<sup>1</sup>.

El depósito aumentado o el hecho de que existan unos valores elevados a nivel celular de algún nutriente o metabolito de una manera continuada, pueden conducir

evidentemente a una serie de alteraciones metabólicas, que llegan a producir un determinado daño celular y tisular. La formación de la placa de ateroma, por ejemplo, puede ser la consecuencia de una hipercolesterolemia que se ha podido generar por una dieta excesiva en grasa<sup>1</sup>.

## B. Situación de déficit nutricional.

La situación de deficiencia nutricional que se detecta en un individuo mediante la valoración nutricional, puede aparecer en diferentes grados, que se manifiestan en diferentes signos que complican progresivamente el estado de salud. Según el grado de deficiencia nutricional en el que se encuentre el individuo, se emplearán protocolos de tratamiento nutricional o clínico diferentes, siempre que sea posible corregir<sup>1</sup>. En la **Figura 6** se muestran las diferentes fases en el establecimiento de la deficiencia severa.



**Figura 6.** Fases en el establecimiento de una deficiencia.



La evaluación de la desnutrición se debe considerar desde un punto de vista nutricional y fisiológico, con la finalidad de conocer la composición y la función corporal<sup>138</sup>. En pacientes hospitalizados hay evidencia de que existe una alta prevalencia de desnutrición, debiéndose determinar por qué aparece esta desnutrición; bien por un consumo reducido de alimentos o bien porque se aumentan las necesidades de nutrientes<sup>139,140</sup>.

Si en la situación en la que se encuentra el individuo aún no existen niveles disminuidos de nutrientes como para haberse afectado el metabolismo y funcionalidad celular, los métodos empleados para determinar el estado nutricional, serán a partir de la determinación de:

- Niveles de reserva (en tejidos de depósito: hígado, tejido adiposo).
- Nivel celular
- Niveles circulantes (en sangre) del nutriente (en leucocitos, hematíes, indican en general una posible deficiencia, ya que disminuyen cuando hay una ingesta reducida y demanda celular existente que impide que el nivel aumente).
- Niveles de excreción urinaria (la deficiencia nutricional conduce a una disminución del nivel de un nutriente o algún metabolito en orina, ya que existen menores niveles circulantes en sangre y puede también aumentar la reabsorción tubular renal del nutriente en cuestión)<sup>1</sup>.

En todos los tipos de población se puede realizar la valoración del estado nutricional teniendo en cuenta las características fisiológicas y de edad de cada una<sup>134,137</sup>. Los pasos metodológicos en toda evaluación nutricional son la **valoración antropométrica, la valoración de la ingesta y la valoración bioquímica**.

#### **2.8.2.2. Valoración antropométrica.**

El estudio de la composición corporal es uno de los aspectos clave relacionados con la nutrición, tanto por sus aplicaciones en el área clínica como en salud pública. El conocimiento de la composición corporal es imprescindible para comprender el efecto

que tiene la dieta, el crecimiento, la actividad física, la enfermedad y otros factores del entorno sobre el organismo<sup>1</sup>. Asimismo, es de gran aplicación en el seguimiento de pacientes con malnutrición aguda o crónica, bien sea por exceso o por déficit, además de contribuir al diagnóstico, tratamiento y evaluación de patologías de elevada incidencia. Por último, puede resultar de utilidad en la prevención e identificación temprana de enfermedades degenerativas asociadas a un exceso de grasa corporal, tales como la obesidad, accidentes cerebro-vasculares, cáncer, infarto de miocardio, diabetes, etc.<sup>141-143</sup>.

El cuerpo humano contiene una enorme cantidad de componentes que, lógicamente, coinciden con los nutrientes que demanda, es decir, en sus estructuras existe principalmente hidratos de carbono (HC), proteínas, lípidos, vitaminas y minerales, además de agua, aunque hay una parte que son reservas que pueden movilizarse en caso de necesidad. El tamaño de estos almacenes y los factores que determinan los depósitos y movilizaciones son de especial importancia nutricional. Por ello, hay que intentar conocer todos o la mayor parte de esos componentes para ver su posible variabilidad, lo que obliga a considerar los compartimentos corporales desde un punto de vista nutricional. La **Tabla 8** muestra el modelo multicompartimental establecido para la composición corporal<sup>142,144,145</sup>.

**Tabla 8.** Modelo multicompartimental.

Modelos multicompartimentales representativos de cuatro de los cinco niveles de composición corporal		
Nivel	Modelo de composición corporal	Nº de componentes
<b>I. Anatómico</b>	PTC=O+C+H+N+Ca+P+K+S+Na+Cl+Mg	<b>11</b>
<b>II. Molecular</b>	PTC=MG+agua+P+MTB+MTO+glucógeno	<b>6</b>
	PTC=MG+agua*P+M	<b>4</b>
	PTC=MG+agua+sólidos no grasos	<b>3</b>
	PTC=MG+MTO+resto	<b>3</b>
	PTC=MG+MNG	<b>2</b>
<b>III. Celular</b>	PTC=MC+LE+SE	<b>3</b>
	PTC=MG+LE+SE	<b>4</b>
<b>IV. Tisular</b>	PTC=TA+TO+TM+otros tejidos	<b>4</b>

LE: líquido extracelular; M: minerales; MC: masa celular; MCC: masa celular corporal; MG: masa grasa; MNG: masa no grasa; MTB: masa tejidos blandos; MTO: masa tejido óseo; P: proteínas; PTC: peso corporal total; SE: sólidos extracelulares; TA: tejido adiposo; TM: tejido muscular esquelético; TO: tejido óseo.

Una primera aproximación a la composición del cuerpo humano consiste en dividirlo en dos compartimentos: MG y masa libre de grasa o MM, cuya suma constituye el peso corporal. En la **Tabla 9** se han presentado los valores medios de peso corporal según la MM y grasa corporal total o MG en función del sexo.

La división en dos compartimentos puede no resultar muy realista ya que incluye a todos los tejidos no grasos en un solo compartimento. Sin embargo, desde el punto de vista clínico, tanto en la práctica como en la investigación, este modelo puede resultar lo suficientemente preciso como para facilitar medidas longitudinales de cambios en la composición corporal debido a diferentes situaciones dietéticas y/o patológicas

**Tabla 9.** Valores medios de peso corporal según la MM y grasa corporal total o MG en función del sexo.

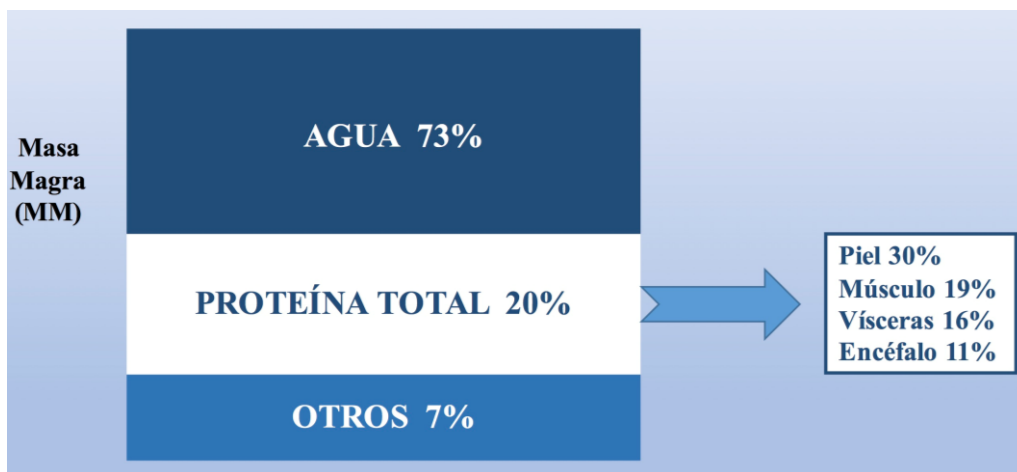
Grupo Fisiológico	Peso corporal		MM	MG
	kg	kg	%	%
	<b>Adulto</b>			
<b>Hombre</b>	<b>72</b>	<b>61</b>	<b>85</b>	<b>15</b>
<b>Mujer</b>	<b>58</b>	<b>42</b>	<b>72</b>	<b>28</b>

El componente más variable al modificar la situación corporal es la grasa, que depende del balance de energía, modificando en mayor medida el peso corporal total. La edad adulta presenta una evolución que se caracteriza por una disminución lenta de la MM, y tiene lugar más rápidamente en el hombre, mientras que la mujer conserva su MM hasta la menopausia<sup>146,147</sup>.

En una segunda aproximación, la masa libre de grasa o MM puede estar constituida por tres componentes: agua, proteína y un conjunto de componentes como los minerales y los HC. La importancia de poder conocer el contenido de grasa y proteína es de capital interés en nutrición, puesto que estos dos componentes representan las grandes reservas de energía y proteína del organismo. Por el contrario, el almacén de HC (glucógeno) representa una fracción muy pequeña desde el punto de vista energético<sup>146,147</sup>.

Por último, hay que considerar en la composición corporal la existencia de minerales, algunos de los cuales se encuentran en gran cantidad (calcio, fósforo, sodio, potasio, cloruro y azufre), y de vitaminas, presentes en cantidad muy minoritaria. Estos componentes pueden ser evaluados en un individuo a través de diversa metodología de análisis bioquímicos <sup>148,149</sup>.

En la siguiente **Figura 7** se puede ver la composición corporal expresada en porcentaje de agua, proteína, grasa y otros.



**Figura 7.** Composición corporal, expresada en agua, proteínas, grasa y otros (minerales, HC) Fuente: Mataix y cols.<sup>1</sup>

Por lo tanto, como hemos especificado anteriormente, para una valoración corporal más detallada se debe utilizar la compartimentación por los cinco niveles mencionados. Evaluar el estado nutricional de un individuo se realiza mediante la obtención de una serie de medidas corporales cuya repetición en el tiempo y confrontación con los patrones de referencia permitirá:

- El control evolutivo del estado de nutrición y su respuesta objetiva al tratamiento.
- La detección precoz de desviaciones de la normalidad.
- Clasificación del estado nutritivo por exceso o defecto.

- Distinción entre trastornos nutritivos agudos y crónicos<sup>150</sup>.

#### **2.8.2.2.1. En población sana.**

La antropometría evalúa el tamaño corporal y la proporción entre talla y peso. Igualmente, permite estimar de forma indirecta los distintos compartimentos corporales (agua, MM y MG). Cambios en el peso y en las circunferencias de la cintura y de la cadera, entre otros, son indicadores de variaciones en el estado nutricional, que pueden valorarse por comparación con los valores previos o con los intervalos de normalidad obtenidos en estudios poblacionales<sup>151</sup>. Las medidas antropométricas son fáciles de obtener, aunque su fiabilidad depende del grado de entrenamiento de quién toma la medida, requieren un instrumental sencillo (balanza, calibrador de pliegues cutáneos, cinta métrica flexible, tallímetro) y su coste es bajo<sup>152</sup>.

La razón que justifica las medidas antropométricas es que cada día se es más consciente de que la talla media y demás aspectos morfológicos de constitución y composición corporal están menos ligados de lo que se creía a factores genéticos y a factores ambientales, entre ellos a la alimentación, en especial en las fases de crecimiento rápido<sup>151</sup>. Los objetivos más destacables son:

- Evaluación del estado nutricional (Ej.: déficit de las reservas corporales).
- Control del crecimiento y desarrollo en caso de los niños.
- Valoración del efecto de las intervenciones nutricionales.

Los datos antropométricos son capaces de reflejar cambios en la ingesta nutricional producidos a largo plazo<sup>152</sup>. Constituye un método en cierto grado objetivo y no invasivo de medir la constitución y composición corporal en general, así como de partes específicas y las medidas son relativamente sencillas, rápidas y económicas. Sin embargo, son varios los errores posibles:

- Pueden ocasionarse errores como consecuencia de la inexperiencia del examinador, de la no cooperación del individuo o de la utilización de un equipo

inadecuado.

- Algunos cambios significativos del estado nutricional no pueden ser detectados mediante medidas antropométricas porque se producen de forma muy lenta.
- Las medidas antropométricas (altura y peso) pueden alterarse por determinadas condiciones patológicas como, por ejemplo, osteoporosis y edema, no remediando, por tanto una situación nutricional.
- Las referencias estándar pueden no ser las más apropiadas<sup>151</sup>.

Las principales medidas antropométricas son: talla, peso, pliegues cutáneos, circunferencias, diámetros corporales; a partir de las cuales se construyen diversos indicadores que permiten realizar el diagnóstico antropométrico final<sup>1</sup>:

#### **A. Talla:**

La talla se determina con la persona descalza, de espaldas al vástago vertical del tallímetro, con los brazos relajados y la cabeza en una posición de forma que el meato auditivo y el borde inferior de la órbita de los ojos estén en un plano horizontal. Cuando no es posible medir la talla de forma directa, ésta se calcula a partir de la altura de la rodilla o la de longitud de la rodilla-maléolo externo<sup>151</sup>.

La complexión corporal (evaluar tipo de esqueleto) se puede determinar mediante una relación entre altura y circunferencia de muñeca o mediante anchura del codo. Existe una clasificación en función de complejidad del esqueleto como pequeña, media y grande, donde el investigador puede determinar la complexión del esqueleto. Igualmente, existe otra medida que utiliza anchura del codo. Mataix y cols.<sup>1</sup> han publicado las tablas de referencias para población Española. Esta medida no es representativa en las personas que sufren de obesidad.

#### **B. Peso:**

El peso es un buen parámetro de evaluación del estado nutricional individual. Se debe medir, preferiblemente, con una balanza digital calibrada, con el sujeto de pie, apoyado de forma equilibrada en ambos pies, con el mínimo de ropa posible o con bata clínica, después de evacuar la vejiga y el recto. El peso va a poder ser diferenciado como:

- **Peso habitual:** es el que usualmente tiene el individuo.
- **Peso actual:** es el que se determina en el momento de realizar la valoración.
- **Peso ideal:** se obtiene a partir de la talla y la complejión en tablas de referencia.

Para el peso, existen distintas tablas entre las que se encuentra las de la Metropolitan Life Insurance Company<sup>153</sup> o las de referencia españolas<sup>154</sup>. También puede calcularse con alguna de las numerosas ecuaciones que se han propuesto con dicho fin.

En SN especial, la medición del peso se usa, no solo para estimar inicialmente el estado nutricional sino que, tomado periódicamente durante el curso de la terapia nutricional, es fundamental en el manejo de los líquidos y permite seguir el curso de repleción nutricional. Utilizando los índices de talla y peso se calcula uno de los indicadores mas utilizados mas utilizados en valoración nutricional **IMC**<sup>1</sup>.

Índice de Quetelec o IMC: Expresado en kg/m<sup>2</sup>. Es un índice muy utilizado en valoración. Dicho índice se obtiene aplicando la siguiente fórmula: Cálculo: **IMC = Peso (kg) / Talla<sup>2</sup> (m)**<sup>1,153</sup>. Se correlaciona bien con la grasa corporal total. Se calculará por ser un parámetro sencillo.

IMC	Clasificación
> 40	Obesidad grado III
35 - 39.9	Obesidad grado II
30 - 34.9	Obesidad grado I
25 - 29.9	Sobrepeso
20 - 25	Valores normales
17 - 20	Desnutrición leve

**Figura 8.** Clasificación de sobrepeso y obesidad según el IMC. Fuente: OMS.

Otro índice es el índice nutricional:

$$\text{Índice nutricional} = (\text{peso actual/altura actual}) / (\text{peso deseable/altura deseable}) \times 100$$

Para realizar una valoración completa el investigador puede determinar tanto el peso deseable como la talla deseable. Estos parámetros son importantes de calcular para evaluar si el individuo se encuentra en los parámetros normales en el grupo de población al que pertenece.

Índice nutricional	Puntos de corte (%)
$\frac{\text{Peso actual}}{\text{Talla actual}} \times 100$ $\frac{\text{Peso deseable}}{\text{Talla deseable}}$	Obesidad: > 120
	Sobrepeso: > 110
	Normalidad: 90-110
	Malnutrición leve: 85-90
	Malnutrición moderada: 75-85
Malnutrición grave: < 75	

Figura 9. Índice nutricional de relación peso/talla.

**Determinación del peso deseable o ideal:** Medidos en kg. Se usan tablas de referencia donde se puede encontrar el peso ideal para cada altura<sup>1</sup>.

**Cálculo:** para interpretar cambios de peso y cambios de peso en relación a la altura se usan las siguientes fórmulas:

$$\% \text{ Peso Ideal (PPI)} = \text{Peso actual} / \text{Peso ideal} \times 100$$

Desnutrición **Leve** = PPI 89-85%

Desnutrición **moderada** = PPI 75-84%

Desnutrición **severa** = PPI < 75%



Otros parámetros que se pueden determinar para evaluación más profunda son:

$$\% \text{ Peso Usual (PPU)} = \text{Peso Actual} / \text{Peso Usual} \times 100$$

El peso usual es el peso que habitualmente lo tiene el propio sujeto.

$$\% \text{ de Cambio de Peso (PCP)} = \text{Peso Actual} / \text{Peso Ideal} \times 100$$

El Peso Actual el medido por el investigador al momento del estudio y Peso usual de los últimos 6 meses, el referido por el paciente. Se considera déficit proteico-energético si el paciente presenta una pérdida del peso mayor o igual al 5% en el último mes o mayor o igual a 10% en los últimos 6 meses anteriores al estudio<sup>1</sup>.

La utilización del peso deseable o ideal es muy importante porque es un parámetro global de salud en sí, así se puede saber si existe un exceso de grasa junto con otros métodos antropométricos que permite una mayor compartimentalización del cuerpo humano<sup>155</sup>. El grupo de Gottschlich y cols.<sup>156</sup>, avalado por la SENPE, han elaborado el *Core Currículum* en Apoyo Nutricional, donde se representa el porcentaje de peso corporal por cada parte del cuerpo (**Figura 10**)<sup>157</sup>.

### C. Pliegues cutáneos:

Los pliegues cutáneos y los perímetros corporales (perímetro del brazo) son útiles para determinar la grasa subcutánea y la masa muscular, respectivamente. El grosor de determinados pliegues cutáneos (bíceps, tríceps, subescapular, suprailíaco, abdominal, etc.) es indicador de la grasa corporal total, puesto que en el ser humano la mitad de la grasa corporal se encuentra en la capa subcutánea. El pliegue más utilizado es el tricípital (PCT). Su medida muestra una buena relación con el contenido adiposo medido por otros métodos (densitometría, radiología, etc.). Su medición requiere personal entrenado y se realiza con el paciente de pie o sentado, con el brazo no dominante colgando suelto. En la cara posterior del brazo se mide la distancia entre la apófisis del acromion y el olecranon y se marca el punto medio. En este punto se

pellizcan, suavemente, la piel y el tejido subcutáneo y con un lipocalibre se mide el grosor<sup>1,158</sup>.

▪ **Pliegue cutáneo tricípital (PCT):**

Es un pliegue indicativo de la reserva grasa corporal reconocido internacionalmente como el más representativo de la MG del organismo.

▪ **Pliegue cutáneo subescapular (PCS):**

Resulta de utilidad para la estimación de la grasa corporal total. Si no es posible medir el pliegue cutáneo abdominal. En este caso se aconseja la suma de los pliegues cutáneos subescapular y tricípital porque presenta una correlación alta con la MG corporal total<sup>155</sup>.

▪ **Pliegue cutáneo abdominal (PCA):**

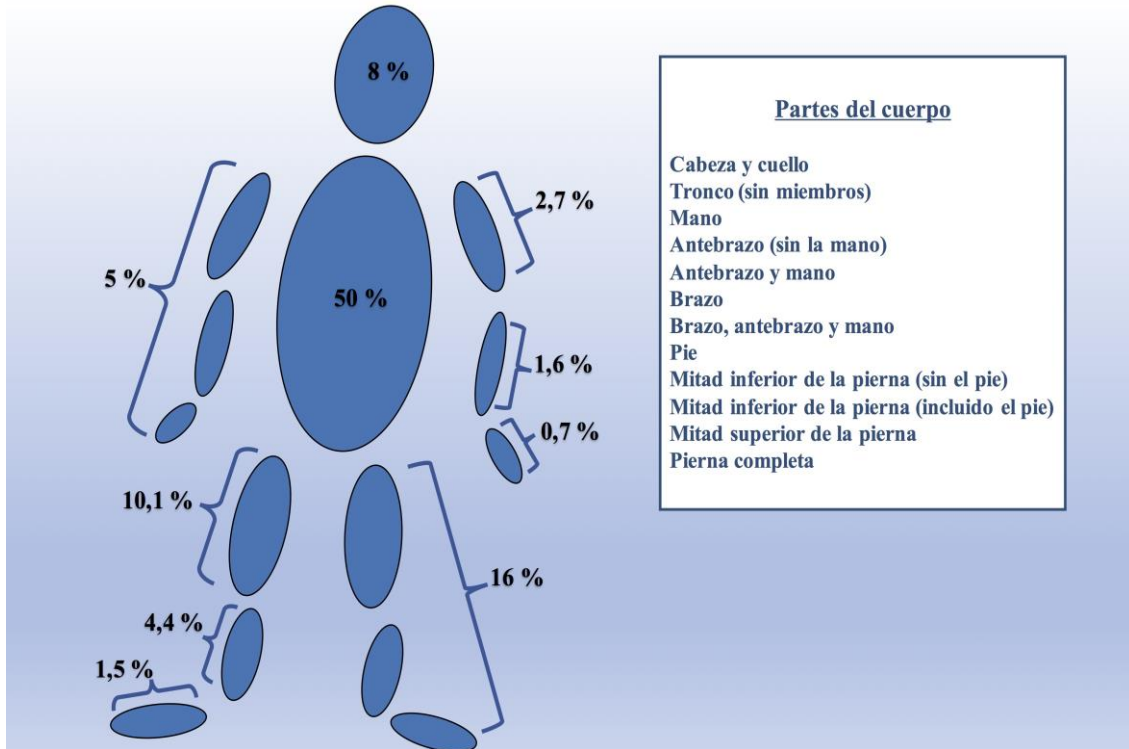
Resulta de utilidad para la estimación de la grasa corporal total, ya que presenta una correlación casi tan alta como la suma de los 4 pliegues corporales (tricípital, subescapular, bicípital y abdominal), especialmente en la población española. Las medidas de los perímetros al igual que los pliegues se han utilizado para indicar MG o masa muscular total con las reservas de proteínas como el perímetro medio del brazo y el área muscular del brazo<sup>156</sup>.

**D. Circunferencias (perímetros):**

La circunferencia o perímetro del brazo (CB) permite estimar las proteínas somáticas del organismo y, de forma indirecta, la masa muscular corporal. Se mide con una cinta métrica flexible. Los lugares más importantes de cuantificar son brazos, cintura y caderas.

**E. Diámetros:**

Este índice es importante para evaluar crecimiento y desarrollo. Para el adulto con este tipo de medición se puede determinar la complexión. Los más utilizados son: bicóndilo de fémur, bicóndilo de húmero, biestiloide muñeca<sup>155</sup>.



**Figura 10.** Perspectiva actual de la valoración de las proporciones del cuerpo humano de relevancia para pacientes amputados. Asociación Americana de Dietética (American Dietetic Association).

#### 2.8.2.2.2. En el paciente crítico.

La evaluación del estado nutricional del paciente crítico es un tema muy amplio. El médico tiene sus prioridades ante un paciente crítico, y lo primero es salvarle la vida y después salvar el órgano. Pero es preciso encontrar un método capaz de predecir si un individuo presenta un incremento en la morbilidad y mortalidad en ausencia de SN<sup>159</sup>.

La antropometría evalúa el tamaño corporal y la proporción entre talla y peso. Igualmente, permite estimar de forma indirecta los distintos compartimentos corporales (agua, MM y MG). La principal causa de error en la determinación e interpretación de los parámetros antropométricos se debe a la falta de precisión, pues los valores obtenidos dependen mucho de quién, cómo y donde se miden. La hidratación, el tono muscular y la edad también influyen<sup>153</sup>.

En personas con distintas enfermedades se puede utilizar los métodos antes mencionados (en personas sanas) pero siempre teniendo en cuenta las características de la enfermedad. El paciente crítico generalmente es un paciente encamado e inconsciente, por lo tanto la medición de los parámetros antropométricos usuales y sencillos como peso y talla es muy difícil de realizar, y que existe una redistribución del agua corporal, existiendo el denominado tercer espacio, en referencia a la aparición de infiltrados líquidos, edemas, en situación de inflamación sistémica que van a enmascarar resultados reales. Por lo tanto en estos casos se utilizan unas fórmulas de cálculo estimativo<sup>84,160</sup>.

**A. La talla:**

Se determina por el método de medición: longitud talón-rodilla. Se coloca el extremo fijo en la planta del pie bajo el talón izquierdo y la base deslizable en la superficie anterior del muslo, encima de los cóndilos del fémur muy próximo a la rótula. Los ángulos formados por el muslo-pierna y por la pierna-pie al flexionar la pierna izquierda, deberá ser de 90°. La medición se realizará tres veces y el valor expresado corresponderá al promedio de ellas. El cálculo de la talla se realiza utilizando las siguientes fórmulas<sup>151,161</sup>:

**Hombres:**  $(2.02 \times LR) - (0.04 \times \text{Edad años}) + 64.1$

**Mujeres:**  $(1.83 \times LR) - (0.24 \times \text{Edad años}) + 84.8$

**Longitud/talla:** Se puede identificar una pérdida de masa conforme un peso muy bajo en relación con una altura determinada. El inconveniente es que se puede clasificar como normal un escaso crecimiento lineal si el peso es apropiado para la altura<sup>84</sup>.

## **B. El peso:**

El peso corporal puede ser un índice de desnutrición aguda. El peso se puede comparar con el peso ideal o deseable. En UCI que disponen de camas con básculas incorporadas, el peso se puede determinar directamente, si no se puede determinar mediante un cálculo a partir de la fórmula Hamwi o tablas<sup>161</sup>.

### **Método de Hamwi o “regla del pulgar”**

**P.I:** Mujeres: 45,5 Kg para los primeros 1,52 m. Adicionar 0,9 Kg. por cada 2,54 cm por encima de los 1,52 m.

**P.I:** Hombres: 48,1 Kg para los primeros 1,52 m. Adicionar 1,1 Kg. por cada 2,54 cm por encima de los 1,52 m.

Disminuir 10% si la contextura es pequeña. Adicionar un 10% si la contextura es grande.

Para determinar el peso ideal o deseable es más difícil en personas enfermas por no existir tablas de referencia para distintas enfermedades<sup>162</sup>, por lo tanto las tablas se refieren a las personas sanas. Una de las más utilizadas es la tabla editada por la compañía norteamericana “Metropolitan life insurance” que determina el peso para una altura determinada en población sana donde se eliminaron las personas con cáncer, diabetes, enfermedades cardiovasculares, etc. Por lo tanto, es muy difícil de determinar el porcentaje del peso ideal PPI (anteriormente presentado) por no existir las tablas específicas<sup>163</sup>.

Una pérdida de peso mayor del 10% constituye un buen indicador pronóstico del resultado clínico. Pero siempre se debe tener en cuenta la situación de enfermedad y la presencia de edemas, de ascitis o de crecimiento masivo de un tumor, así como la edad del paciente. En esta situación se puede enmascarar una pérdida de peso subyacente y se requiere una evaluación adicional en la evaluación del estado nutricional. Tanto la talla como el peso son medidas importantes para calcular el IMC. El IMC puede indicar el riesgo de desarrollar problemas de salud<sup>161</sup>.

### **C. Los pliegues:**

El grosor de los pliegues cutáneos proporciona una estimación del depósito de grasa subcutáneo y así se puede estimar la cantidad de grasa corporal. Este tipo de medidas proporciona información relativa de grasa y de tejido magro. Para eso las zonas de determinar son: tríceps, bíceps, subescapular, suprailíaca y axilar media. Una vez determinada la grasa se puede evaluar la MM. La realización es igual que en personas sanas<sup>164</sup>.

### **D. Las circunferencias y diámetros:**

Se realizan igual que en personas sanas. A nivel hospitalario, la medida de la circunferencia del brazo es muy útil por su facilidad y rapidez de determinación. Un índice muy interesante es la **relación cintura-cadera** que es la circunferencia de la cintura dividida por la circunferencia de la cadera, se ha utilizado para evaluar la distribución de la grasa corporal. Una relación cintura cadera  $>1$  para hombres y  $>0,8$  para mujeres sugiere un incremento del riesgo de complicaciones cardiovasculares y muerte asociada<sup>164</sup>. Por lo tanto en pacientes de UCI y con enfermedades renales y hepáticas donde el edema constituye un problema importante a la hora de evaluar la circunferencia del brazo y los pliegues cutáneos. En pacientes críticos un problema principal es de separar los efectos de malnutrición de los efectos de la enfermedad<sup>165</sup>.

**Evaluación Global Subjetiva (EGS):** Es un método sencillo y económico que se puede llevar a cabo en unos pocos minutos a pie de cama. La EGS es una de las herramientas de evaluación más utilizadas en nutrición, y evalúa el estado nutricional a través de cumplimentación de un cuestionario que incluye datos sobre el cambio de peso, disminución de la masa corporal en los últimos seis meses, cambio de la ingesta alimentaria, los síntomas gastrointestinales, cambios en la capacidad funcional en relación con la malnutrición, así como la evaluación de las reservas de grasa y el músculo y la presencia de edema y ascitis<sup>143,166</sup>.

La EGS no es sólo una herramienta de diagnóstico, sino que también identifica el riesgo de complicaciones asociadas con el estado nutricional durante la estancia hospitalaria. Esta herramienta permite el diagnóstico de desnutrición y clasifica a los pacientes como:

A-bien alimentados; B- Desnutridos leves/moderadamente desnutridos; C-severamente desnutridos. Se puede calcular el porcentaje de pérdida de peso para pacientes ingresados por un periodo largo de tiempo. El porcentaje de pérdida de peso corporal en los seis meses previos se clasifica como<sup>167</sup>:

**Leve (< 5%) - Moderada (5-10%) - Grave (> 10%).**

Dentro del **examen físico** se evalúa la pérdida de grasa subcutánea, muscular y la presencia de edema o ascitis. Cada uno de los apartados se valora como leve, moderado o severo, y con los datos de todos ellos se clasifica a los pacientes en tres grupos<sup>164</sup>:

1. Categoría A: Pacientes con un adecuado estado nutricional.
2. Categoría B: Pacientes bajo sospecha de malnutrición o malnutrición moderada.
3. Categoría C: Pacientes que presentan una malnutrición severa.

En UCI los pacientes presentan estados hipermetabólicos y catabólicos intensos, y un grado elevado de estrés: quirúrgicos, térmico, traumáticos o sépticos. La provisión correcta y oportuna de energía y nutrientes puede salvarles la vida. La mayoría de las indicaciones dietéticas actuales solo expresan conceptos generales y por ello casi siempre carecen de sentido, pues se diseñan mediante estandarizaciones sin tener en cuenta aspectos individuales del paciente<sup>168</sup>.

Teniendo en cuenta que en el enfermo crítico la antropometría tiene menos valor por estados de expansión, deshidratación, edemas de diferentes etiologías, dificultad para pesar y tallar dada la gravedad, los parámetros bioquímicos e inmunológicos juegan un papel de mayor relevancia, al ser más sensibles<sup>143,169,170</sup>. El peso en caso de los pacientes crónicos es un parámetro poco útil pero se ha determinado que si los

pacientes pierden 10% del peso se aumenta la morbilidad y si es de un 30% la muerte es inminente. La circunferencia del brazo puede predecir complicaciones mayores y la mortalidad; pero otras medidas antropométricas no son tan utilizadas<sup>164</sup>.

### **2.8.2.3. Valoración de la ingesta.**

#### **2.8.2.3.1. Importancia de la evaluación de la ingesta en la evaluación del estado nutricional.**

La importancia de la nutrición dentro de la medicina preventiva, así como de la curativa, hace que cada día sea más importante poder evaluar cuál es la condición nutricional de un individuo o de un colectivo. Ahora bien, aunque todos los individuos o grupos pueden ser susceptibles de evaluación nutricional, es en los más vulnerables donde está más recomendable hacerla. Entre los grupos más vulnerables, tenemos los grupos en los que, por la etapa fisiológica de la vida en la que se encuentran, están aumentados los requerimientos nutricionales, como en el crecimiento y la lactación, o en la vejez, donde se ha perdido parte de la capacidad de regulación homeostática<sup>171,172</sup>.

También, se pueden incluir como vulnerables, desde el punto de vista nutricional, los individuos con determinados procesos patológicos que inciden claramente en las demandas nutricionales. Entre ellos tenemos los que afectan a la ingesta de nutrientes (anorexia), a la utilización digestiva (síndrome de malabsorción), a la utilización metabólica (hipercatabólicos) o a la función renal (síndrome nefrótico)<sup>173,174</sup>.

Por último, son grupos vulnerables los que están en situación socio-económico-educativa baja en los cuales se engloban desde los que pertenecen al mundo pobre, hasta grupos como la tercera edad, que son marginados en sociedades socio-económicamente desarrolladas. En cualquiera de los grupos mencionados anteriormente la evaluación tiene utilidad en la prevención, en el diagnóstico, y en el pronóstico y recuperación de la enfermedad. Es en ellos en los que la evaluación del estado nutricional adquiere un mayor protagonismo<sup>175,176</sup>.

En función de lo dicho en el apartado anterior, cualquier colectivo es tributario de



evaluación del estado nutricional, desde un individuo concreto hasta un colectivo más o menos amplio, de hecho, cada día es más frecuente en la anamnesis esta evaluación. Dentro de los colectivos, la evaluación se puede llevar a cabo a nivel de la población general, como se ha hecho en España o en diversas comunidades autónomas, o en colectivos concretos<sup>177</sup>.

Conocer cuál es la situación nutricional de los distintos grupos poblacionales es fundamental de cara a distintas intervenciones en materia de salud pública, permitiendo tomar medidas políticas adecuadas, que vayan desde la educación nutricional hasta la política alimentaria<sup>178-180</sup>. Atención especial merece la evaluación nutricional a nivel hospitalario aunque es a este nivel donde cada paciente exige una valoración personalizada, existiendo limitaciones obvias de coste económico y tiempo. En este caso, el clínico debe decidir cuáles son las mínimas determinaciones que tendrán que hacerse en función de las citadas limitaciones, además de otras que puedan presentarse<sup>133,163</sup>.

#### **2.8.2.3.2. Determinación de la ingesta de nutrientes en un individuo sano.**

Conocer la ingesta de nutrientes es una prioridad para cuantificar si se consumen los nutrientes suficientes para apoyar los requerimientos corporales diarios y/o cualquier aumento en las demandas fisiológicas, se logra un estado nutricional óptimo. Este hecho favorece el crecimiento y el desarrollo, mantiene la salud general, permite el desarrollo de las actividades cotidianas y ayuda a protegerse de las enfermedades.

Existen diversos métodos para la valoración de la ingesta nutricional que deben ser considerados. Por un lado, si se hace mediante encuestas de cualquier tipo y cálculo de los nutrientes ingeridos mediante tabla de composición de alimentos, existe peligro de imprecisión<sup>175</sup>. Por otro lado, si la determinación de la ingesta se lleva a cabo por pesada de alimentos, y análisis químico de los mismos, el grado de pérdida es grande. Por tanto, escoger el método oportuno para cada situación fisiológica va a ser un factor primordial para una buena valoración de ingesta de un individuo o grupo poblacional.

El método más habitual se basa en la utilización de las tablas de consumo de alimentos, sin embargo este método cuenta con una serie de limitaciones como la realización de la encuesta por parte de un profesional entrenado, la dificultad para estimar con exactitud el tamaño de las raciones, y exponer todos los ingredientes, la propia imprecisión de las tablas de los alimentos y la comparación de nutrientes con la ingesta recomendada. Cada individuo es único, y para una mayor precisión es necesaria una valoración bioquímica. Las técnicas que se emplean en la actualidad para determinar la ingesta actual de alimentos son: **Determinación de la ingesta actual de nutrientes; Registro de los alimentos; Mediante pesada de los alimentos; Estimación de los alimentos ingeridos.**

#### **A. Determinación de la ingesta de nutrientes en el pasado.**

Dentro de la determinación de la ingesta de nutrientes de manera retrospectiva, vamos a ser capaces de distinguir a su vez, de distintos métodos para cuantificar o cualificar la ingesta de alimentos: Existen diversos tipos de cuestionarios:

1. Recordatorio de 24 horas.
2. Frecuencia de alimentos.
3. Historia dietética.

##### **[1] Recordatorio de 24 horas.**

Consiste en preguntar al sujeto sobre los alimentos consumidos, incluida el agua, durante el periodo de 24 horas anteriores. También se puede hacer determinar la ingesta en el día inmediatamente anterior de la encuesta. Periodo de tiempo encuestado es 24 horas pero se puede hacer y en periodo más largo de 7 días o de un año - en cada 2 meses para que se obtenga ingesta habitual. Es necesario cumplir un cuestionario el cual se puede hacer personalmente o por vía telefónica<sup>163</sup>.

##### **Aspectos positivos:**

- La responsabilidad de sujeto es mínima.

- La cumplimentación de encuesta es mínima.
- La necesidad de memorizar es mínima.
- El periodo de tiempo es limitado.
- La intervención del investigador permite evitar la omisión de alimentos.
- Se puede utilizar con personas sin estudios.
- Se utiliza especialmente para evaluar ingesta alimentarias de poblaciones.

**Aspectos negativos:**

- El tamaño de la porción comestible es difícil de determinar.
- La ingesta tiende a ser subestimada.
- Se necesitan entrevistadores entrenados.
- En población infantil y de los ancianos es difícil de aplicar.

**[2] Frecuencia de los alimentos.**

Es un método directo de estimación de la ingesta de un formato estructurado. Los alimentos son sistematizados por grupos y también por veces en el tiempo. Se utiliza más en estudios epidemiológicos nutricionales. El tiempo entrevistado es grande. Se hace con encuestador<sup>163</sup>.

**Aspectos positivos:**

- Se puede obtener una información aceptable de la ingesta.
- No requiere entrevistadores entrenados.
- La cumplimentación de cuestionarios es bastante fácil.
- No se afectan los hábitos alimentarios.
- Los individuos se pueden distribuir o clasificar según la ingesta de los alimentos.
- Bajo coste económico.

**Aspectos negativos:**

- Se requiere memorizar hábitos alimentarios del pasado.
- La cuantificación de la ingesta es difícil de realizar.
- Baja precisión al cuantificar la ingesta.
- El recuerdo de la dieta del pasado puede verse influida por la dieta actual.
- La ingesta tiende a ser sobreestimada.
- No es útil en individuos analfabetos, niños y ancianos.
- Es difícil la validación de la técnica.
- Es poco válido para determinar ingesta de vitaminas y minerales<sup>163</sup>.

**[3] Historia dietética.**

Se utiliza para estimar la dieta habitual del pasado durante un periodo de tiempo definido. Puede ser una combinación de los tres métodos: recordatorio de 24 horas, frecuencia de alimentos e historia dietética. El periodo de tiempo puede ser de una semana hasta un año.

**Aspectos positivos:**

- Es un método que evalúa la ingesta del pasado.
- Se pueden detectar enfermedades que se desarrollan en el tiempo.
- Se puede incluir la dieta total o solamente un conjunto de alimentos.

**Aspectos negativos:**

- Los entrevistadores deben ser entrenados.
- El periodo de recuerdo es difícil de establecer.
- Los sujetos debe mostrar un alto grado de cooperación.
- La cumplimentación de la encuesta requiere tiempo<sup>163,177</sup>.

## **B. Otros métodos.**

La determinación de la ingesta alimentaria se puede realizar también mediante encuestas de motivación, preferencias, aversiones alimentarias y perfiles de simbolismo alimentario. Con los cuestionarios de evaluación rápida: se estudia el riesgo de ingesta inadecuada y se utiliza especialmente en atención primaria. Se emplea con gran precisión en ancianos<sup>163</sup>.

En prácticamente todos los casos en que se desea establecer la evaluación del estado nutricional, se necesita conocer la ingesta de nutrientes. Se hace una determinación de ingesta de alimentos y después mediante las tablas de composición de los alimentos se pueden estimar la ingesta nutricional<sup>163,181-183</sup>. En diversas ocasiones es interesante conocer los alimentos ingeridos para poder establecer relaciones entre consumo de un alimento o un grupo de alimentos o determinados nutrientes con algún aspecto positivo o negativo con la salud del individuo<sup>184</sup>. Por ejemplo, evaluar la ingesta análisis químico de los alimentos es un método más exacto pero más costoso.

### **2.8.2.3.3. Determinación del aporte de nutrientes en el paciente crítico.**

El paciente crítico es un individuo que presenta unos requerimientos metabólicos aumentados. Una nutrición adecuada es un factor indispensable en todo proceso terapéutico. En UCI de los hospitales, los pacientes presentan estados hipermetabólicos y catabólicos intensos, y un grado elevado de estrés quirúrgico, térmico, traumático o séptico<sup>185</sup>.

Sus padecimientos de base pueden estar complicados con otras enfermedades o disfunciones y fallo de múltiples órganos, lo que obliga al empleo de diversas formas de apoyo para mantener la vida. La provisión correcta y oportuna de energía y nutrientes es fundamental para estos individuos ya que pueden salvarles la vida. La mayoría de las indicaciones dietéticas expresan sólo conceptos generales, pues se diseñan mediante estandarización, sin tener en cuenta aspectos individuales del paciente.

La malnutrición supone un riesgo de morbilidad y mortalidad, por eso se debe

introducir una ingesta adecuada de nutrientes junto con la terapia médica. Valorar la ingesta de nutrientes es muy importante en los pacientes hospitalizados, en el que se debe realizar según la enfermedad, mediante un tratamiento nutricional adecuado a las recomendaciones y a la situación<sup>164,186-189</sup>.

En caso de pacientes con ingesta normal oral, la valoración nutricional puede utilizar los mismos métodos que en individuo sano, donde se puede evaluar la ingesta de alimentos actual o en pasado una vez ingresado<sup>123</sup>.

En estados avanzados, especialmente si la magnitud de la deficiencia es grande, mas que si es pequeña y prolongada en el tiempo. Pero también es cierto que, a medida que nos situamos en el estadio más avanzado, existen otros métodos más concluyentes<sup>190,191</sup>. En pacientes hospitalizados existen un control sobre la ingesta de nutrientes pero se debe tener en cuenta las causas externas que pueden modificar la ingesta (comida llevada de casa). En pacientes que reciben NE y/o parenteral la valoración de la ingesta es más fácil, pero en este caso la interpretación es difícil por no encontrar tablas de CDR específicas para cada enfermedad<sup>24</sup>.

#### **Aspectos positivos:**

- La evaluación es mas precisa al saberse la cantidad exacta.
- El paciente recibe sólo la dieta prescrita.

#### **Aspectos negativos**

- Algunas interferencias entre medicamento y nutriente.
- En caso de pacientes conscientes, la familia puede traer alimentos que no fueron recomendados<sup>123</sup>.

El SN debe considerarse como una parte más dentro del tratamiento de los enfermos en estado crítico. Con el SN se persiguen varios objetivos:

- Corregir el déficit específico de nutrientes originados por la enfermedad.

- Realizar un aporte dietético adecuado en función de los requerimientos metabólicos y nutricionales.
- Prevenir la desnutrición y evitar las complicaciones derivadas de la misma<sup>192</sup>.

Es preferible realizar la intervención nutricional de forma precoz, independientemente de estado nutricional previo del paciente. Aunque no está claramente definido el tiempo de espera necesario para iniciar el SN, lo ideal es no retrasarlo más de 48 horas desde el momento de ingreso en UCI<sup>193</sup>. Siempre que no existan contraindicaciones específicas, se recomienda utilizar el tracto digestivo (con NE) ya que mantiene los mecanismos inmunitarios intestinales y la función absortiva de la mucosa, y asegura el efecto de la barrera intestinal. Los pacientes que no reciben una ingesta oral normal por padecer diferentes enfermedades, el personal sanitario utiliza los protocolos existentes de nutrición artificial enteral y/o parenteral, pudiendo usar y una dieta ligera<sup>193</sup>.

Generalmente, los pacientes ingresados en UCI reciben nutrición artificial enteral y/o parenteral. El SN está indicado cuando la nutrición oral no es tolerada o es inadecuada y no cubra los requerimientos energético-proteicos del paciente en algún momento y según el estado nutricional previo del paciente, el pronóstico y tratamiento de la enfermedad primaria, y según la duración estimada del SN<sup>192-194</sup>. Ej. En pacientes con problemas intestinales como el síndrome de intestino corto, deben ser capaces de tolerar y absorber cantidades suficientes de nutrientes para cubrir las necesidades. La NE puede evitar la necesidad de NP, que es menos fisiológica, más cara y a menudo se asocia con un mayor número de complicaciones serias<sup>195,196</sup>.

Dadas las características del paciente crítico hay una gran dificultad en la indicación de recomendaciones nutricionales a administrar en el SN, tanto por la indicación del propio SN, como por el tipo de nutrientes que deben ser aplicados o la vía de administración del SN. Muchas veces no se conoce cual es mejor momento de iniciación de la nutrición artificial<sup>193,194,197</sup>, debido a que el metabolismo del paciente

crítico sufre una serie de alteraciones ya que implica el mantenimiento del equilibrio de numerosos sistemas de regulación. Este proceso transcurre durante fases de estrés catabólico y anabólico<sup>156</sup>. La NE o NP se puede asociar con inconvenientes como las sensaciones anormales de apetito. Aunque la falta de apetito es típica durante la enfermedad aguda, algunos pacientes con enfermedad inflamatoria que están con nutrición artificial a largo plazo pueden tener hambre y desear de comer incluso cuando se suministran suficientes cantidades de nutrientes por sonda nasogástrica o por catéter en vena<sup>164,198</sup>. Estas sensaciones pueden deberse a la provisión de líquidos, más que alimentos sólidos, a no emplear parte del tubo digestivo (alimentación gástrica) o la totalidad del intestino (NP), o a la falta o reducción de la distensión gástrica<sup>156</sup>. Se ha observado que en caso de una ingesta normal de alimentos en NE o NP las respuestas hormonales están atenuadas o ausentes. El significado clínico no está totalmente claro<sup>164,199,200</sup>.

Existen protocolos de actuación y algoritmos (**Figura 11**)<sup>201</sup> para determinar qué tipo de nutrición artificial es necesario aplicar<sup>202,203</sup>. Generalmente las sociedades internacionales determinan el algoritmo de actuación o se realiza en hospital del personal especializado.



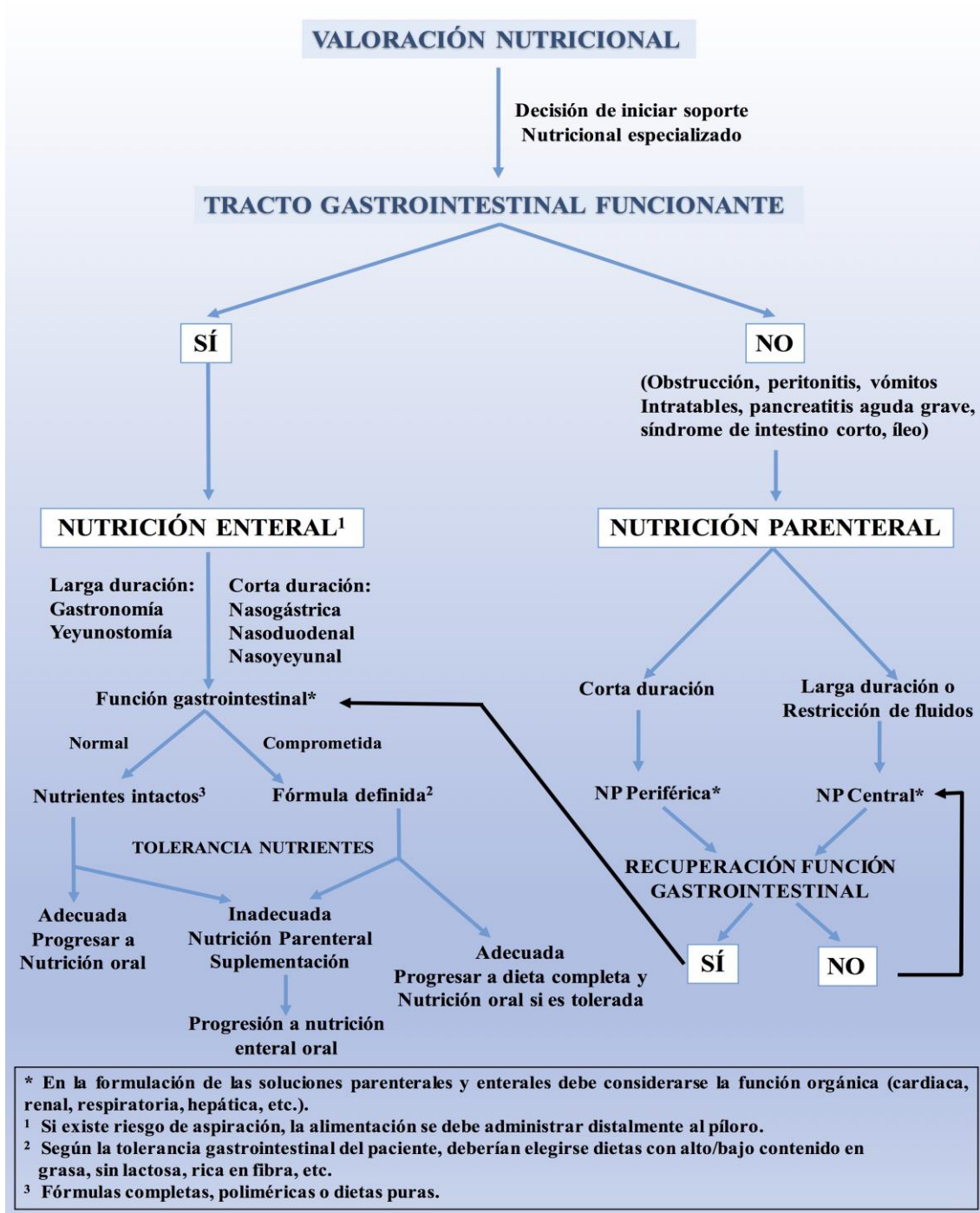


Figura 11. Algoritmo de decisión clínica: ruta del SN.

En el siguiente cuadro se describen diferentes tratamientos nutricionales en casos patológicos graves y sus consecuencias<sup>203</sup>.

1. Trauma: Pacientes politraumatizados alimentados por dieta NE tenían menores complicaciones que aquel los alimentados por dieta NP, pero no está claro si proveen algún beneficio específico. En cambio, un SN agresivo en pacientes con severo trauma craneal se asocia a un resultado clínico más favorable.
2. Sepsis/SRIS/FMO: Un ensayo clínico no encontró diferencia significativa entre alimentación equivalente enteral o parenteral.
3. Injuria Térmica: No existen diferencias en sobrevida entre alimentación parenteral con AA versus al aporte sólo de glucosa. En pacientes que lo toleran, la alimentación enteral tuvo menor mortalidad que aquellos con suplementación parenteral.
4. Injuria Pulmonar Aguda: Aunque se recomienda una ingesta rica en lípidos y pobre en carbohidratos, solo un ensayo clínico mostró un beneficio al respecto.
5. Fallo Renal Agudo: Sólo estudiado en la forma de NP. Un estudio encontró mejoría de la sobrevida comparando alimentación con AA y glucosa frente a glucosa solamente.

### **Soporte nutricional perioperatorio.**

Este soporte se emplea antes y después de ser operados. Diferentes estudios muestran resultados<sup>204,205</sup>:

- A) Preoperatorio:** La mayoría de los estudios se efectuó en pacientes con cáncer gastrointestinal. La NP en pacientes malnutridos, 7 a 10 días antes de la cirugía, disminuía las complicaciones postoperatorias en un 10 %. Resultados favorables también se observaron con la NE en pacientes de similares características.
- B) Postoperatorio:** Al contrario del caso anterior, los resultados indican que la NP postoperatoria significa un aumento de las complicaciones en aproximadamente un 10 %. La alimentación enteral en casos similares no mostró diferencias significativas en morbimortalidad.

El SN postoperatorio es necesario para pacientes incapaces de comer por períodos largos después de la cirugía. En pacientes críticamente enfermos, la pérdida de MM que ocurre (20 a 40 g de nitrógeno por día) sugiere que la depleción crítica ocurre después de 14 días de inanición. Por lo tanto la asistencia nutricional debe iniciarse en pacientes que no se espere que reinicien la alimentación oral en 7 a 10 días<sup>204,206</sup>.

## **Tipos de SN.**

### ➤ **Nutrición enteral.**

La nutrición artificial se utiliza para satisfacer los requerimientos nutricionales o, si está contraindicado debido a disfagia, obstrucción o falta de consciencia, el médico o personal especializado puede insertar el uso de la nutrición enteral por sonda (NES)<sup>20,23,206,207</sup>. La NE se puede usar en estos casos:

- Enfermos con problemas de deglución
- Enfermos con alteraciones oro-faringe-laringe
- Fístulas esofágico-gástricas, pancreáticas, yeyunal, ileal y colónica.
- Síndromes de malabsorción.
- Trastornos de la motilidad
- Enfermos que realizan una ingesta insuficiente
- Postoperatorio de cirugía esófago-gástrico-pancreática
- Los pacientes con un tracto gastrointestinal funcional con el que, o no pueden, o no podrán, o no deberían comer, son los candidatos para el SN mediante NES<sup>208</sup>.

Las contraindicaciones de la NE se presentan cuando los pacientes tienen obstrucción intestinal distal, fistulas de alto débito, sangrado gastrointestinal (GI), isquemia intestinal, fistulas de alto débito o enterostomía, que estimulan la secreción de fluidos GI. En los pacientes con isquemia intestinal, debe evitarse la estimulación enteral porque el alimento no puede absorberse y puede incrementar la aparición de isquemia<sup>208</sup>.

La NE debe evitarse también en pacientes con sangrado GI activo y únicamente debe iniciarse el SN una vez que el paciente se encuentre hemodinámicamente estable<sup>164,195,208</sup>. Otras contraindicaciones para la colocación de sondas son las alteraciones de la coagulación, neoplasias en el estómago, obesidad mórbida, varices gástricas, etc.<sup>164</sup>. Las vías de alimentación varían en función de las características individuales de cada paciente. Las sondas son<sup>23,209</sup>:

- Sonda nasogástrica (hasta el estómago)
- Nasoduodenal (hasta el duodeno)
- Sonda nasoyeyunal (hasta el yeyuno)
- Enterostomía (gastrostomía o yeyunostomía).

Estos tipos de sondas se utilizan para periodos cortos de 6-8 semanas. Cuando la duración de la NE es prolongada, es recomendable colocar una sonda de enterostomía. Este tipo de sonda es más agresiva, ya se debe atravesar la pared abdominal<sup>164,205</sup>.

El tiempo de aplicación de la NE depende de las necesidades del paciente, de la tolerancia, así como de la práctica. Habitualmente los pacientes se alimentan durante aproximadamente 20 horas dejando 4 horas de descanso para permitir que la acidez gástrica vuelva a la normalidad. En las situaciones en las que un paciente adulto presenta NE estable, la nutrición puede administrarse a una velocidad de hasta 200 ml/hora utilizando bombas de infusión o en forma de bolo<sup>26,210-213</sup>. La NE se elige por ser la vía más fisiológica, la menos traumática, presenta menos complicaciones (fácil de preparar, administrar y controlar), y es más barata<sup>210,211</sup>.

#### **Clasificaciones de las dietas enterales:**

- Preparados poliméricos.
- Preparados oligoméricos (pre-digeridos).
- Preparados elementales.
- Preparados especiales.
- Suplementos y módulos nutricionales<sup>214</sup>.

La elección de un preparado de NE depende de las necesidades de cada paciente siempre se debe tener en cuenta los requerimientos en función de enfermedad. En junta directiva de la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN) (2002), se revisó la utilización de fórmulas enterales para patologías específicas<sup>84,214</sup>. Por ejemplo:

- Capacidad de absorción alterada.
- Se utilizan fórmulas a base de péptidos y AA.
- Deficiencia de lactosa.
- Se utilizan fórmulas a base de soja.
- Estrés metabólico.
- Utilizar formulas ricas en proteínas.
- Restricción líquida.
- Utilizar fórmulas concentradas.
- Restricción electrolítica.
- Se utilizan fórmulas de bajo contenido en electrolitos.
- Requerimiento alto de fluidos.
- Se utilizan fórmulas estándar mas agua extra<sup>164</sup>.

Las complicaciones de las dietas enterales pueden ser: obstrucción de la sonda, desplazamiento de la sonda, irritación de nariz, garganta y esófago, náuseas y vómitos, aspiración, estreñimiento, diarrea, deshidratación, hiper/hipoglucemia, alteraciones en los niveles séricos de electrolitos y deficiencia de nutrientes esenciales<sup>23</sup>.

Un aspecto muy importante que el personal de la salud a tener en cuenta es la interacción entre los fármacos y nutrientes. En el caso de los pacientes que no puedan tomar la medicación por vía oral, es necesario administrar las medicinas a través de sondas de alimentación. Se recomienda administrar los fármacos con el estómago vacío en los descansos de la NE. Solo las medicinas que se absorben mejor junto con los

alimentos o que provocan las irritaciones gástricas se administran junto con la nutrición<sup>23</sup>.

No se recomienda adicionar fármacos a la NE por el riesgo de contaminación y/o efecto que el fármaco puede inducir en las características físicas de la NE<sup>164</sup>. Las fórmulas enterales deben estar inscritas en el registro sanitario de alimentos como “Alimentos para Usos Médicos Especiales”. Mediante la NE además de conseguir un correcto estado nutricional (prevención de la malnutrición y/o corrección de ésta cuando se produzca), podemos preservar la integridad anatómica y funcional del intestino, o modular respuestas inflamatorias en situaciones de agresión<sup>211</sup>.

Los requerimientos en caso de la NE son iguales o algo superiores a la población sana, ya que se utilizan vías normales de entrada de los alimentos, siendo un poco superiores a las RDA debido a que el metabolismo se ve intensificado por la enfermedad<sup>84,162,181,215-217</sup>.

### **Composición de las fórmulas de NE.**

La composición de las fórmulas empleadas en NE es una mezcla de proteínas, grasas e HC, suplementados con vitaminas y oligoelementos:

#### **A. Proteínas:**

Poseen proteínas de alto valor biológico por contener una proporción adecuada de AAE, pueden ser tanto de origen vegetal (soja) como de origen animal (leche, huevos, carne...), y se obtienen por homogeneización o extracción química. Disponen de:

- Proteína intacta: caseína, proteína de soja, lactoalbúmina.
- Hidrolizados de proteína: caseína, proteína de soja, lactoalbúmina (para pacientes con la capacidad digestiva disminuida).
- AA libres (L-AA): al ser moléculas pequeñas aumentan la osmolaridad de la fórmula.
- AA especiales añadidos: AACR, AAE, Gln, Arg....

## B. Hidratos de Carbono:

Extraídos de cereales o leguminosas. Su complejidad determina su osmolaridad, el sabor dulce y la digestibilidad. Son más dulces y se absorben rápidamente, pero tienen una mayor osmolaridad<sup>218</sup>. Suelen ser:

- Polisacáridos: >10 moléculas, generalmente polímeros de glucosa y dextrinomaltoza, son de baja osmolaridad y digestión lenta.
- Oligosacáridos: 2-10 moléculas, Ej. la maltodextrina y oligosacáridos de glucosa.
- Disacáridos: 2 moléculas, son la maltosa, maltosa, sacarosa, etc.
- Monosacáridos: 1 molécula como la glucosa, fructosa, galactosa, etc.

## C. Lípidos:

Mejoran el sabor y la palatabilidad de la fórmula si aportan prácticamente osmolaridad, y modulan la producción de eicosanoides. Se extraen de aceites vegetales, grasas lácteas y aceites de pescado. Se obtiene de éstas fuentes:

- Ácidos grasos de cadena larga: aceite de maíz, soja, cártamo, girasol, y su absorción es compleja.
- Ácidos grasos de cadena media: aceite de coco y palma, son ácidos grasos de muy fácil digestión y absorción.
- Ácidos grasos  $\omega$ -3: a partir de aceite de pescado.

## D. Fibra:

Está constituida por HC cuya estructura no puede ser atacada por las enzimas del tracto digestivo. Se divide en:

- Fibra soluble: polímeros de soja, pectinas, gomas y mucílagos) sufren un proceso de fermentación a partir del cual se obtienen ácidos grasos de cadena corta, siendo

este el principal sustrato energético de los colonocitos. Esta indicada en el síndrome de intestino corto, la enfermedad inflamatoria intestinal y diarreas, ya que se reduce el volumen fecal.

- **Fibra insoluble:** celulosas y hemicelulosas, son menos atacables por las bacterias del colon aumentando considerablemente el volumen de las heces, de modo que esta mas indicada en el caso de estreñimiento.

#### **E. Agua:**

En la mayoría de las fórmulas la cantidad de agua esta alrededor del 80 % del volumen total, excepto en las fórmulas concentradas, donde la cantidad de agua es menor, y se encuentran aumentadas las cargas de solutos y la osmolaridad.

#### **F. Micronutrientes:**

- **Electrolitos:** Los contienen la mayorías de las fórmulas en cantidad suficiente, salvo en aquellas en las que se encuentran restringidos.
- **Vitaminas y Oligoelementos:** Las fórmulas completas aportan las raciones dietéticas recomendadas siempre que se superen las 1200 – 1500 Kcal/día.
- Existen también fórmulas con restricción de algunos micronutrientes y otras fórmulas especiales enriquecidas<sup>218</sup>.



### **Clasificación de las fórmulas de NE.**

Desde un punto de vista clínico, el principal criterio de selección de las fórmulas de NE, se realiza en función de la complejidad de las proteínas, y como criterio secundario, teniendo en cuenta la cantidad de proteínas, la densidad energética, la osmolaridad y la presencia de fibra<sup>23</sup>.

Las proteínas se presentan como hidrolizados proteicos, pudiendo ser peptídicas (con péptidos de entre 2 a 6 AA) o monoméricas. Encontrando tanto fórmulas normoproteicas como hiperproteicas.

Los HC son disacáridos u oligosacáridos. Tiene un bajo contenido en grasas con un elevado porcentaje de ácidos grasos de cadena media<sup>23</sup>.

#### **➤ Nutrición parenteral.**

Se define NP como el conjunto de técnicas de administración de nutrientes por vía intravenosa. Se recurre a la NP cuando la función intestinal esta afectada y/o cuando falla la NE, otras veces se usa como complementaria a la NE, cuando con esta ultima no se puede conseguir un aporte completo, administrándose una nutrición mixta<sup>23,204,218-220</sup>.

La NP esta indicada en casos de:

- Obstrucción intestinal.
- Sangrado gastrointestinal agudo.
- Dolor y distensión abdominal que impide la ingesta.
- Fístula intestinal de alto debito (>500 mL/día).
- Diarrea intratable grave (1500 mL/día).
- Pancreatitis aguda grave si no se puede administrar nutrición yeyunal.
- Fase inicial del síndrome del intestino corto.
- Inestabilidad hemodinámica grave.
- Traumatismo craneoencefálico en fase precoz.

- Anastomosis gastrointestinal cercana al lugar de percusión de la nutrición.
- Otra indicación del soporte parenteral son las fístulas enterocutáneas, especialmente las fístulas de alto débito, las cuales están a menudo localizadas en la zona proximal del intestino delgado. La localización proximal de estas fístulas (el yeyuno, por ejemplo) no permite una adecuada absorción de los nutrientes<sup>164</sup>.

La NP tiene **contraindicaciones**:

- En pacientes con inestabilidad hemodinámica.
- En pacientes con alteraciones de coagulación incrementando riesgo de sangrando.
- Dificultad de utilizar el tracto digestivo<sup>164,221</sup>.

Las complicaciones asociadas a la NP pueden ser mecánicas, metabólicas o infecciosas. La complicación infecciosa más frecuente de la NP es la sepsis asociada al catéter. La incidencia varía del 12% al 25%<sup>222</sup>.

La NP es administrada en pacientes se encuentran a menudo en una situación crítica o inmunodeprimidos. Los pacientes que reciben NP deben monitorizarse cuidadosamente<sup>223,224</sup>. Siempre se debe tener en cuenta el riesgo de infección entre catéteres de una o de varias vías. Otros factores que pueden contribuir a la sepsis por catéter son la inserción del catéter, la salida de solución parenteral, las propiedades trombo-génicas del catéter, las características relacionadas con la textura del catéter y la tendencia a la adherencia plaquetaria<sup>164,225</sup>.

Las soluciones de NP son fórmulas complejas que incluyen macronutrientes y micronutrientes (glucosa, AA, triglicéridos, electrolitos, vitaminas y elementos traza)<sup>84,162,216</sup>. Algunos hospitales dispensan soluciones parenterales preparadas en el propio hospital<sup>226</sup>. La administración de la NP puede ser por vía central (NPC) y vía periférica (NPP)<sup>164</sup>.

La administración de la NP puede realizarse por vía central o periférica:

- **La vía periférica:** se utiliza en cortos periodos de tiempo y no suele ser de gran utilidad en el paciente crítico. Para evitar que se produzcan complicaciones locales (como flebitis o trombosis), la osmolaridad de la solución debe encontrarse entre 600-900 osmoles/L.
- **La vía central:** es habitual en pacientes graves, y permite administrar macro y micronutrientes de alta osmolaridad sin riesgo. Las vías centrales mas utilizadas son la yugular interna y la subclavia.

Las complicaciones mas frecuentes de la NP están relacionadas con la colocación de la vía central en el momento de la inserción, siendo las más frecuentes por la mal posición del catéter y el neumotórax, siendo este ultimo especialmente peligroso en pacientes con ventilación mecánica. También pueden aparecer complicaciones derivadas del mantenimiento de la vía, salida accidental de la vía y la infección en el lugar de la punción. Las complicaciones tardías como la trombosis de la vena subclavia y cava son menos frecuentes<sup>204</sup>.

La ASPEN desarrolló unas guías de buena práctica para la formulación de dietas parenterales. En la preparación de dichas soluciones es muy importante controlar la contaminación fúngica y bacteriana, utilizándose cámara de flujo laminar y personal preparado, y poner a cabo análisis microbiológicos en la nutrición preparada<sup>186,227</sup>. Los requerimientos vitamínicos y minerales para la NP están descritos de Asociación Médica Americana; Registro Federal, 2000, ASPEN, ESPEN, CSPEN<sup>162,164,216</sup>.

Con la finalidad de que el paciente no sufra complicaciones por la desnutrición, las indicaciones exigen que la nutrición artificial se deba empezar cuanto antes en las primeras 24 - 72 horas<sup>164,228</sup>.

En la actualidad existen controversias acerca de la ingesta de proteínas y su administración precoz. Algunos estudios sugieren que la proteína incluso puede ser más importante que la glucosa<sup>229,230</sup>. Esta sugerencia parece contradecir la conclusión de otro

estudio<sup>231</sup> reciente donde observaron que la ingesta temprana alta de proteínas no tuvo ningún efecto beneficioso sobre la mortalidad en pacientes sépticos. En esta en línea, otro estudio de Puthuchearry y cols.<sup>232</sup> coincide con esta conclusión en un grupo de pacientes de los cuales la mitad fue ingresado con sepsis.

### **Composición de las fórmulas de NP.**

Los principales componentes de las formulas de NP por las que se caracterizan las mezclas de NP son:

- **Osmolaridad:** determinara la vía por la que se ha de administrar la fórmula, en general, se considera que para valores superiores a 800-900 osmoles/L debe utilizarse una vía central.
- **Tipo de preparado:** Existen distintos tipos de preparados en función de que los macronutrientes estén contenidos o no en la misma mezcla, denominándose como mezclas “2 en 1” (bicompartimentales) o mezclas “3 en 1” (tricompartimentales).
- **Lugar de preparación, estandarización e individualización:** La preparación de las fórmulas de NP puede realizarse en la propia farmacia del hospital, o a partir de laboratorios farmacéuticos que se dedican a la elaboración de este tipo de preparados, disponiendo de mezclas estandarizadas tanto completas (con HC, lípidos y proteínas), como incompletas (sólo proteínas e HC), mezclas para accesos centrales y periféricos y mezclas de mantenimiento para situaciones de estrés. Las mezclas individualizadas son las realizadas por el servicio de farmacia del hospital.
- **Carga de nitrógeno:** La cantidad de nitrógeno dependerá de las necesidades de cada paciente (1g de nitrógeno, equivale a 6.25 g de proteínas).
- **Presencia o no de electrolitos:** Las mezclas estándar preparadas por la industria farmacéutica pueden estar preparadas con o sin electrolitos, de modo que el servicio de farmacia del hospital complementa las preparaciones de un modo personalizado<sup>218</sup>.

**A. Hidratos de carbono:**

Son una fuente rápida de energía para el organismo. La principal fuente de carbohidratos en la fórmulas parenterales es la dextrosa (D-glucosa). Antiguamente se utilizaban también el xilitol, la fructosa, el glicerol, el sorbitol, etc., pero ya no están aconsejados y la mayoría de estas soluciones se ha retirado del mercado.

**B. Lípidos:**

Son también una fuente de energía para el organismo, pero además proporcionan ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles, tienen funciones estructurales y forman parte de diferentes enzimas y receptores. Su incorporación a las fórmulas parenterales, presenta grandes ventajas como son las de aportar gran cantidad de energía en poco volumen y con menor osmolaridad, además de prevenir procesos de peroxidación y de degradación de vitaminas. Los distintos tipos de emulsiones lipídicas disponibles son:

- Emulsiones de triglicéridos de cadena larga.
- Mezcla de triglicéridos de cadena larga y triglicéridos de cadena media al 50%.
- Mezclas de triglicéridos de cadena larga y triglicéridos de cadena media estructuradas.
- Emulsiones enriquecidas en ácido oleico ( $\omega - 9$ ).
- Mezclas de triglicéridos de cadena larga y triglicéridos de cadena media enriquecidas con ácido graso  $\omega - 3$ .
- Mezclas de triglicéridos de cadena larga y triglicéridos de cadena media, ácido graso  $\omega - 3$  y ácido graso  $\omega - 9$  <sup>218</sup>.

**C. Proteínas:**

Son los constituyentes básicos del organismo, además de su función estructural, desempeñan funciones enzimáticas, de transporte... aunque originalmente se empleaban

para las fórmulas de NP hidrolizados de proteínas naturales (caseína...) actualmente se emplean, soluciones estériles de AA libres, ya que esto nos permite obtener una composición conocida y constante de la mezcla.

Los AA incorporados son los *levo* (L - AA), aunque en ocasiones se incorporan dipéptidos como Gln, ya que aumentan a estabilidad de la fórmula y disminuyen su osmolaridad. Generalmente los AA incorporados, son los AAE, aunque existen en el mercado preparaciones de mezcla de AA para situaciones especiales (insuficiencia renal o hepática, situaciones de estrés...) <sup>218</sup>. Las soluciones de AA de las que disponemos actualmente se pueden clasificar en:

- **Soluciones estándar:** contienen todos los AAE y casi todos los AA proteicos, en unas proporciones que deben ser aproximadamente del 40 % AAE, el 18-20 % de AACR y el 8-9% de AAA (Phe, Tyr y Trp).
- **Soluciones específicas del órgano:** este tipo de soluciones están diseñadas para corregir desequilibrios en el Aminograma plasmático como consecuencia de ciertos fallos orgánicos, o para suplementar ciertos AA con efecto terapéutico en distintas circunstancias.
- **Soluciones para encefalopatía hepática:** estas soluciones contienen una mayor concentración de AACR (alrededor del 34.5 %) y una menor proporción de AAA y Met.
- **Soluciones para la insuficiencia renal:** estas soluciones contienen sólo AAE e histidina. Incluyen además un 5.5 % de L- AA.
- **Soluciones para situaciones de estrés:** Existen principalmente dos soluciones para situaciones de estrés, en la que existe un aumento del metabolismo muscular, y por tanto los requerimientos de AACR. 1) Una solución, conocida como "HBC" (*High Branched Chain*) en la que aparece un 36 – 45 % de AACR, recomendada para pacientes en fase crítica, de estrés o sepsis. 2) La otra solución es rica en cisteína (Cys), Tyr y Ser, enriquecida con AACR y pobre en Met, Gly y Phe. Esta mezcla esta recomendada en pacientes críticos o en fase de estrés y en situaciones de deficiencia en pre y postoperatorios así como en situaciones postraumáticas.
- **Soluciones específicas de sistema (con farmaconutrientes):** Son soluciones

diseñadas para la recuperación sistémica mediante la modificación de la inmunidad, empleando AA como farmaconutrientes.

- **Soluciones enriquecidas con Gln o dipéptidos de Gln. o Soluciones enriquecidas con Tau<sup>218</sup>.**

#### **D. Vitaminas:**

Como ya sabemos, las vitaminas son esenciales dentro del aporte diario de nutrientes, ya que la mayoría de ellas el cuerpo es incapaz de sintetizarlas y son nutrientes indispensables múltiples procesos bioquímicos al actuar como cofactores enzimáticos. En los preparados de NP, las vitaminas vienen en presentaciones de mezclas de vitaminas hidrosolubles, mezclas e vitaminas liposolubles y en ocasiones como vitaminas aisladas, siendo añadidas de este modo a las fórmulas parenterales<sup>218</sup>.

#### **E. Oligoelementos:**

Al igual que las vitaminas son nutrientes esenciales, es complicado realizar una individualización de los requerimientos, y al igual que las vitaminas, se adicionan a las fórmulas parenterales como suplementos de preparaciones de mezcla de oligoelementos, existiendo preparaciones individuales de elementos como el hierro.

Existe una problemática con las diferentes presentaciones comerciales de los oligoelementos debido a las importantes variaciones en la composición de cada una de ellas. Por tanto no es de extrañar su desigual utilización en los diferentes protocolos de NP de los hospitales españoles, en los que se contempla una periodicidad y alternancia muy diferente en la administración de estos micronutriente. Algunos aspectos claves a tener en cuenta a la hora de realizar pautas y para determinar su posicionamiento se derivan de las siguientes premisas:

- Los micronutrientes están en *pools*: Ferritina (Fer), hormonas tiroideas (I), cobalaminas (Co), selenoproteínas (Se), metalotioneínas (Cu, Zn, Mn, Mo) o

fluoroapatita (F).

- Están unidos a transportadores proteicos: Albúmina (Mn, Cu, Zn, Se), transferrina (Fe, Cr), ceruloplasmina (Cu), cianocobalamina (Co), selenometionina (Se); transportadores proteicos (F, I, Mo)<sup>218</sup>.
- En la respuesta de fase aguda está alterada la distribución de micronutrientes.
- La eliminación se realiza por: bilis: Fe, Cu, Mn, Zn; orina: I, F, Mo, Co, Se, Cr.
- Contaminación por elementos traza: Los componentes individuales utilizados para preparar las mezclas de NP suelen estar contaminados con elementos traza no declarados en las etiquetas.
- Evaluación del estatus de micronutrientes en el organismo: determinación en plasma; carencia de marcadores bioquímicos que permitan una rápida medición de sus niveles y de sus reservas corporales<sup>218</sup>.

Se deben individualizar requerimientos en función de riesgos previos de deficiencia o patologías que conlleven incremento de pérdidas o incremento de requerimientos. Desde un punto de vista económico, no deben asumirse posibles complicaciones clínicas derivadas de un deficitario aporte de micronutrientes, ya que el SN ha demostrado ser coste-efectivo<sup>218</sup>.

#### **2.8.2.3.4. Requerimientos y recomendaciones nutricionales.**

##### **➤ Recomendaciones para población sana.**

Los requerimientos y las recomendaciones se aplican a todos los grupos de población. Para ello, se utilizan las tablas de recomendación establecidas (**Tablas 10 y 11**)<sup>233-238</sup>. **Los requerimientos de energía** en población sana dependen del tipo de actividad y de la edad. Para ello existen tablas y programas informáticos que la pueden determinar<sup>135,163,239,240</sup>. En caso de los pacientes, las recomendaciones son distintas. Las sociedades internacionales han elaborado guías de recomendaciones<sup>84,216</sup>. En pacientes, la ESPEN recomienda que en fase aguda de la enfermedad no se exceda de 25 - 20 kcal/kg/día, durante la fase de recuperación anabólica debe ser 25 - 30 kcal/kg/día, y en



pacientes con desnutrición severa se debe aportar NE con más de 30 kcal/kg/día, y si no se alcanza, se suplementa con NP.

**Tabla 10.** Recomendaciones de macronutrientes en personas sanas y pacientes.

Requerimientos	Sanos	Pacientes
Energía	Tablas de recomendaciones	Fase aguda 25-20 kcal/kg/día Fase de recuperación 25-30 kcal/kg/día Pacientes con desnutrición severa deben recibir NE con más de 30 kcal/kg/día y si no se alcanza, se suplementa con NP
Proteínas	15-20% del aporte calórico total, recomendaciones estándar de 0.8 g/kg/día	No se recomienda aportes muy elevados Se debe iniciar con aportes de 1.2 – 1.5 g/kg/día
Lípidos	20-30% del porcentaje de la energía	Hasta el 40% del aporte calórico; 1 g/kg/día
Hidratos de Carbono	55-65% del porcentaje de la energía	50-70% de las calorías no proteicas. Máximo debe ser de 5 g/kg/día
Fluidos	Hombre joven atlético adulto 40 ml/kg/día Mayoría de los adultos 35 ml/kg/día	
Electrolitos	Tablas	Na 1-3 mEq/kg/día; K 1-2.3 mEq/kg/día; Ca 0.15-0.33 mEq/kg/día; Mg 0.25-0.35 mEq/kg/día; Cl 1.5-2.3 mEq/kg/día; P 30-120 mEq/día (siempre se evalúan parámetros clínicos para ajustar en caso de necesidad)

**Tabla 11.** Recomendaciones micronutrientes en paciente crítico.

Micronutriente	CDR	Dosis estándar		Suplementación adicional	Nutrición Enteral mejorada
		Nutrición Parenteral	Nutrición Enteral		
Selenio	50-100 µg	20-60 µg	20-70 µg/L	100-400 µg/día	77-100 µg
Cinc	15 mg	2.5-5 mg	11-19 mg/L	10-30 mg/día	15-24 mg/L
Hierro	10-15 mg	0	12-20 mg/L	---	---
Vitamina A	1 mg	1 mg	0.9-1 mg/L	NP: 3.5 mg/d NE: 8.6 mg/d	1.5-4 mg/L
Vitamina C	75-90 mg	200 mg	125-250 mg/L	500-3000 mg/d	80-844 mg/L
Vitamina E	15 mg	10 mg	25-50 mg/L	NP: 400 mg/d NE: 40-1000 mg/d	40-212 mg/L

### **A. Los requerimientos de proteínas.**

Son de 15-20 % del aporte calórico total, con las recomendaciones estándar de 0.8 g/kg/día. En sanos, los requerimientos son entre 47-56 g/día. En pacientes críticos se debe iniciar con aportes de 1.2-1.5 g/kg/día controlando el balance nitrogenado y ajustando los cambios de urea plasmática<sup>241</sup>.

### **B. Los requerimientos de lípidos.**

Son de 20-30% del porcentaje de la energía (10-20 % monoinsaturadas, 7-10% saturadas, 8-10% poliinsaturadas). En pacientes se deben aportar hasta 40 % del aporte calórico. La cantidad mínima sería de 1g/kg/ día, y no se excede de 2g/kg/día. El aporte de lípidos debe suspenderse si los niveles plasmáticos son superiores a 400 mg/dl. Los ácidos grasos esenciales son muy importantes, debiéndose aportar al menos un 2% de las calorías en forma de ácido linoleico y el 0.5 % como ácido linoleico<sup>241</sup>.

### **C. Los requerimientos de HC.**

En sanos son un 55- 65% del porcentaje de la energía; mientras que en pacientes constituye un 50 - 70 % de las calorías no proteicas del metabolismo. Se debe administrar un mínimo de 150 g /día, lo que evita la gluconeogénesis, siempre que el máximo sea de 5g/kg/día. El aporte de HC se debe ajustar cuando los niveles plasmáticos de glucosa son de 140 mg/dl. El aporte de la glucosa se debe supervisar debido a la resistencia de la insulina que desarrollan estos pacientes<sup>241</sup>.

#### **➤ Recomendaciones para pacientes con sepsis.**

El “síndrome de disfunción multiorgánica” (SDMO) es una entidad clínica propia de las UCIs, y constituye la complicación final de diferentes cuadros graves como la sepsis, el trauma, las quemaduras, la pancreatitis aguda grave o situaciones de

isquemia/hipoxia. Es importante hacer notar que en el SDMO se produce una alteración profunda en el nivel celular. Los trastornos de los sistemas de transporte transmembrana producen cambios en los flujos de iones lo que conlleva a un edema a nivel celular<sup>241,242</sup>. La sepsis se manifiesta con dos o más de los siguientes síntomas:

- Hipertermia o hipotermia.
- Taquicardia.
- Taquipnea.
- Leucocitosis o hipotermia.
- Leucopenia.
- Desviación a la izquierda de los neutrófilos en sangre.

En la sepsis, las alteraciones metabólicas e inmunológicas están íntimamente relacionadas<sup>23</sup>. En pacientes de UCI que no puedan comer de forma eficaz por vía oral en 7-10 días, la nutrición artificial (NA) debe ser indicada de manera precoz para prevenir las complicaciones inducidas por la desnutrición y en el caso concreto de las pancreatitis agudas graves, si existe previamente una pérdida de peso o una sepsis<sup>164,243</sup>. La evaluación de aporte de nutrientes en nutrición artificial se realiza de manera sencilla porque se sabe en cualquier momento la cantidad y contenido de nutrientes en la nutrición aportada<sup>168,244</sup>. Los pacientes de UCI son permanentemente monitorizados, tanto en cuanto a la nutrición suministrada como en la medicación recibida<sup>221,226</sup>.

El aporte enteral en pacientes con SDMO puede ser problemático. No en los casos donde el origen de la sepsis sea peritoneal, sino más frecuentemente por los efectos negativos de elevados niveles en la activación simpática del tracto GI combinado con el empleo de sedantes o de fármacos vasoactivos empleados en la ventilación mecánica o en la inestabilidad hemodinámica, y por isquemia de la mucosa gástrica, ulceración, inflamación y aumento de la permeabilidad. En la sepsis, disminuye la liberación de Gln a nivel intestinal y las actividades de determinadas enzimas (hexoquinasa, 6-fosfofructokinasa, piruvatokinasa y glutaminasa)<sup>242</sup>.

Cuando se formulan regímenes con idéntica composición, no existe diferencia en

la eficacia entre la NP y NE, la condición es que siempre que exista un tracto digestivo funcionando la NE es el SN artificial de elección, por las ventajas de éste sobre la NP y por los beneficios que se derivan del aporte de nutrientes en la luz intestinal<sup>168,195,244</sup>. En los pacientes sépticos, si se limita el empleo de la NE, en presencia de situaciones de malnutrición (tan habitual en estos pacientes), y sumamos una parresia o disfunción gastrointestinal, sin alcanzar los requerimientos nutricionales, hay que recurrir total o parcialmente a la NP, aún cuando este tipo de nutrición mixta no es admitida por algunos profesionales<sup>245-247</sup>.

Existen numerosos estudios, que muestran las ventajas de NE frente NP, como la mejora de la función del enterocito, ya que se produce un efecto trófico sobre la luz intestinal, previniendo la hipoplasia vellositaria provocada por el ayuno prolongado; disminución de la translocación bacteriana asociada a las endotoxinas; menor morbilidad por disminución del número complicaciones sépticas relacionadas con el catéter y menor coste<sup>244</sup>.

Por recomendación de la ASPEN (2002), si se emplea la NP, es preciso evaluar los parámetros bioquímicos<sup>162</sup>. La glucosa y el balance hídrico se deben evaluar diariamente, así como el hemograma, los niveles de minerales, parámetros hepáticos y pancreáticos, que se deben evaluar 1-2 veces por semana. El Zn, Cu, folato, hidroxibalamina y el Fe se controlan una vez cada 2 semanas<sup>84</sup>.

#### **2.8.2.3.5. Pacientes críticos: cálculo del Gasto Energético Basal.**

Hay ecuaciones para determinar la predicción del gasto energético basal (GEB). La más utilizada es la ecuación **Harris-Benedict** simplificada<sup>162</sup>:

Hombres:  $GEB = 1 \text{ Kcal} / \text{hora} / \text{Kg de Peso}$

Mujeres:  $GEB = 0.9 \text{ Kcal} / \text{hora} / \text{Kg de Peso}$

Varones:  $GEB = 66.5 + (13.8 \times \text{peso en kg}) + (5 \times \text{altura en cm}) - (6.8 \times \text{edad en años})$

Mujeres:  $GEB = 655 + (9.6 \times \text{peso en kg}) + (1.8 \times \text{altura en cm}) - (4.7 \times \text{edad en años})$

Existen diversos métodos para calcular los requerimientos energéticos, de carbohidratos, de lípidos, proteicos, de electrolitos, de oligoelementos y de vitaminas. Para el paciente hospitalizado que necesita nutrición artificial se elabora un SN específico ya que la enfermedad puede modificar el valor del gasto energético, por eso se han elaborado fórmulas matemáticas para poder calcularlo. Las sociedades científicas como ASPEN, ESPEN, AMA, han elaborado tablas de recomendaciones nutricionales para algunas enfermedades<sup>216</sup>.

Se recomienda que el aporte calórico se distribuya entre HC en un 60-70% y lípidos en un 40 - 30%, siendo la distribución en pacientes hipercatabólicos, como son los enfermos con sepsis, del 50-50%<sup>84</sup>. Las guías clínicas europeas (ESPEN), recomiendan iniciar la NE en un plazo de 24 horas o 24-48 horas, respectivamente, tras su ingreso en UCI, con el fin de evitar desnutrición y efectos adversos relacionados<sup>216</sup>.

#### **2.8.2.3.6. Suplementación con proteínas y AA.**

La nutrición no debe ser vista solamente como un apoyo complementario, sino también como una estrategia terapéutica activa, de ahí el término *pharmaconutrición*, con el potencial para modular diversos efectos perjudiciales de un trauma severo a nivel celular, como puede ser el estrés oxidativo, la proteólisis excesiva y la reacción proinflamatoria<sup>248</sup>.

##### **➤ Estudio de suplementación con proteínas.**

##### **❖ Administración de albúmina en el paciente crítico.**

La albúmina es la principal determinante de la presión oncótica plasmática. La reducción de sus niveles séricos se asociaría a buenos resultados clínicos, fundamentalmente, en la población de pacientes críticos, por lo cual su administración exógena resulta una estrategia terapéutica atractiva y ampliamente difundida. Su uso,

sin embargo, ha sido cuestionado en el último tiempo, no existiendo a la fecha una clara evidencia de su eficacia real y/o utilidad<sup>249,250</sup>.

El aumento de la permeabilidad microvascular a las proteínas y otras macromoléculas, es una característica bien reconocida de enfermedad crítica. El aumento de la permeabilidad conduce a un escape transcapilar de las proteínas séricas, sobretodo albúmina, y por lo tanto, a una caída de la presión osmótica coloidal plasmática. Esto a su vez, permite pasar el fluido del espacio intravascular al compartimento intersticial, y la hipovolemia producida, es un importante causante de la hipotensión visto en el shock séptico<sup>251</sup>.

#### ❖ **Problemas asociados con la administración de albúmina.**

La administración de albúmina se debe evitar en el paciente crítico<sup>252</sup>. Hay **varios problemas** potenciales asociados con su administración que se discuten a continuación.

##### **A. Los productos sanguíneos.**

El uso de cualquier producto en sangre es potencialmente, dañino. Aunque la albúmina humana (AH) se pasteurice para reducir el riesgo de infección, contaminación por VIH, se puede perder en el momento de la detección. Esto es por el período de ventana de seroconversión en donantes que tienen estas enfermedades<sup>253</sup>.

##### **B. Compromiso Pulmonar.**

Un incremento en el agua pulmonar extravascular se observa después de una contusión pulmonar, sepsis e insuficiencia cardiaca. Los linfáticos pulmonares, tienen una capacidad limitada para eliminar grandes volúmenes de fluido desde el intersticio, lo que es más vulnerable a un edema que otros tejidos<sup>254</sup>.

El cambio en la permeabilidad capilar pulmonar, se piensa que es el principal determinante de la acumulación de líquido intersticial en el pulmón después de un

trauma. La fuga de albúmina en el intersticio aumenta la presión oncótica coloidal en este espacio, y puede empeorar las condiciones, como el síndrome de dificultad respiratoria aguda<sup>254</sup>.

Hay un potencial de daño de la acumulación de macroagregados de albúmina en el intersticio del pulmón, especialmente, entre los pacientes con lesión por humo. Los pacientes tratados con coloides para quemaduras tienen una mayor retención de agua de pulmón, en el día 7 después de la lesión<sup>255</sup>.

### **C. La Albúmina y la microcirculación.**

En el examen cardiorrespiratorio y variables circulatorias en pacientes críticos tratados con albúmina humana (AH) o hidroxietil almidón (HEA)<sup>256</sup>, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en las variables de hemodinámica estudiados, aunque a nivel cardíaco fue mayor en el grupo de HEA.

La infusión a largo plazo de HEA, en comparación con albúmina producida, mejora en las variables dinámicas sistémicas y mejora específicamente la perfusión esplénica. Estos investigadores también estudiaron los efectos de ambas terapias de volumen en las concentraciones plasmáticas de marcadores de la respuesta inflamatoria. Se midieron las concentraciones plasmáticas de moléculas de adhesión, que son, significativamente, mayores durante la sepsis e indican la activación endotelial o daños<sup>256</sup>.

### **D. Insuficiencia Renal.**

La albúmina, podría impedir la filtración glomerular. La infusión de albúmina puede dar lugar un deterioro de la excreción de sodio y agua, y empeorar la insuficiencia renal. Un mecanismo propuesto es que la albúmina aumenta la presión oncótica dentro de los vasos peritubulares, causando una disminución en la excreción de sodio y agua<sup>257</sup>.

#### **E. Sistema Inmune.**

Los efectos adversos tales como urticaria, fiebre y escalofríos pueden ocurrir con la administración de albúmina, lo que sugiere una respuesta inmune. La transfusión de sangre alogénica o productos de la sangre dan lugar a cambios sustanciales y clínicamente, significativos, en la función inmune del destinatario<sup>258</sup>.

La terapia de albúmina reduce la concentración de inmunoglobulinas en la sangre y provoca una reducción de la respuesta al toxoide tetánico. Se necesitan más estudios para investigar la respuesta inmune receptor después de la transfusión de líquidos<sup>46</sup>.

#### **F. Hemostasia.**

La albúmina afecta a la coagulación de la sangre. Parece que ejerce una acción similar a la heparina, tal vez relacionada con una similitud en la estructura de las dos moléculas. La heparina carga negativamente los grupos sulfato que se unen a los grupos cargados positivamente en la antitrombina III, ejerciendo así un efecto anticoagulante<sup>46,259</sup>.

#### **G. La eliminación del fármaco.**

Muchos fármacos, hormonas y metales están unidos a albúmina en el compartimiento intravascular. En los pacientes que tienen hipoalbuminemia, se da un exceso de toxicidad de las sustancias que se unen a albúmina. La extravasación de albúmina al tejido, puede alterar la concentración de estas sustancias en sus sitios efectores, que afecta a la función y, posiblemente, aumentarán la toxicidad que contribuye a la mortalidad<sup>260</sup>.



➤ **Suplementación con AA.**

En el paciente crítico con SRIS o sepsis, el aumento del catabolismo proteico a nivel periférico y las alteraciones de las concentraciones plasmáticas de la mayoría de los AA es evidente<sup>261,262</sup>. Este catabolismo proteico periférico y la liberación de AA en la circulación son provocados por la baja concentración de estos AA en plasma, lo que implica que su administración exógena podría revertir el catabolismo proteico endógeno<sup>263</sup>.

Por otra parte, las concentraciones plasmáticas de AA mostraron ser un factor determinante en la síntesis de proteínas, por lo que un efecto combinado de una estimulación y una reducción en el catabolismo y anabolismo podría mejorar el balance nitrogenado<sup>264,265</sup>. La mayoría de los estudios realizados sobre la administración de suplementos nutricionales se han centrado en la composición de AA, debido al SRIS y a trastornos metabólicos asociados como: la proteólisis acelerada, el aumento de la utilización de los AA endógenos para la producción hepática de proteínas de fase aguda, la gluconeogénesis y el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal<sup>266</sup>.

Un SN adecuado, como los suplementos de AA y oligoelementos, puede mejorar la recuperación y los resultados de los pacientes con SRIS o sepsis<sup>267</sup>.

❖ **Glutamina.**

El AA Gln desempeña un papel central en el nitrógeno humano, proteínas y metabolismo de la energía. Gln transporta nitrógeno entre las células y/u órganos y es un sustrato de combustible importante para la mayoría de las células que se dividen rápidamente, incluyendo aquellas del tracto gastrointestinal, páncreas, alvéolos pulmonares, y las células blancas de la sangre.

La Gln es un precursor de proteína, nucleótido, y la síntesis de ácidos nucleicos y también regula las vías celulares y funciones relacionadas<sup>268,269</sup>. La Gln es el AA más abundante libre extracelular e intracelular en el cuerpo humano<sup>268</sup>. Su concentración en

la sangre refleja el equilibrio a corto plazo entre la administración exógena, la liberación endógena, y el consumo de los órganos y células (por ejemplo, enterocitos)<sup>270,271</sup>.

Con el aumento de las demandas metabólicas de la inflamación o lesión, el consumo de Gln como combustible aumenta su liberación a partir de músculo esquelético y las concentraciones séricas de Gln puede caer drásticamente. Estos cambios en el metabolismo de AA y proteínas conduce a un mayor riesgo de deficiencia y saldo negativo de Gln. Este hecho hace que se incremente la liberación de este AA a partir del músculo esquelético<sup>272,273</sup>.

La deficiencia de Gln se asocia con atrofia intestinal progresiva, lo que provoca una disminución del espesor de la mucosa. Estos cambios en la morfología intestinal han sido implicados como un paso inicial en el desarrollo del síndrome séptico e insuficiencia multiorgánica causada por posibles toxinas a través de la barrera de la mucosa. El suministro de suplemento de Gln previene y revierte la atrofia del intestino y reduce la incidencia y la gravedad de la translocación bacteriana<sup>274</sup>. Esta situación fisiopatológica ha de tenerse en cuenta al aplicar un SN que se diseña para pacientes críticos ingresados en UCI.

Varios trabajos concluyen que el consumo de Gln durante el estrés metabólico es generalmente mayor que la propia síntesis de Gln endógena, por lo que el cuerpo carece Gln suficiente para apoyar las vías esenciales que promueven los procesos de curación. Por lo tanto, el suministro de Gln exógena es una medida importante para evitar las consecuencias adversas de la deficiencia de Gln como: riesgo de sepsis, FMO y muerte prematura<sup>275</sup>. En consecuencia, Gln es clasificado como un nutriente condicionalmente indispensables en la enfermedad crítica y debe ser suministrada de forma exógena con cualquier régimen nutricional<sup>37,276,277</sup>.

#### ❖ **Arginina.**

La Arg muestra una amplia gama de propiedades fisiológicas, incluyendo la regulación de las funciones inmunológicas<sup>278</sup>, el tono vascular, la cicatrización de heridas y la sensibilidad a la insulina<sup>279,280</sup>, todos de gran importancia en pacientes

críticos. La utilidad clínica de la suplementación con Arg ha sido sugerido por numerosos estudios en animales; la dieta suplementada con Arg dio lugar a:

- Una mayor resistencia a la rotura en heridas quirúrgicas.
- Una mejoría significativa en la supervivencia cuando se quemaron cobayas.
- Reducción del catabolismo de las proteínas durante el estrés<sup>99</sup>.

En un estudio piloto, Tadié y cols.<sup>281</sup> mostró que la suplementación selectiva con Arg tendió a mejorar la puntuación SOFA en comparación con un grupo referencia alimentados con una dieta estándar. También hay recientes estudios experimentales interesantes como el de Quirino y cols.<sup>282</sup> que muestra que la suplementación de Arg (durante 7 días antes de la lesión) disminuye la translocación bacteriana en un modelo de ratón con peritonitis.

Al igual que Gln, Arg ha sido etiquetado como un AA condicionalmente esencial debido al hecho de que, en momentos de estrés, las fuentes endógenas no satisfacen la demanda de los AA, y por lo tanto se requiere la ingesta externa<sup>283</sup>.

#### ❖ **Taurina.**

La Tau es uno de los AA libres más abundantes en los seres humanos. Se sabe que está involucrado en varios procesos biológicos esenciales, como la osmorregulación, estabilización de la membrana, la homeostasis del calcio, la neurotransmisión, la desintoxicación y las defensas antioxidantes<sup>284-286</sup>. Esto último es importante por su efecto citoprotector de las células del sistema inmune innato<sup>284</sup>.

Diversos estudios han demostrado que la sepsis está asociada con una disminución en la concentración plasmática de Tau<sup>284</sup>, y también se demostró los beneficios de la administración de Tau en mejorar diferentes fisiopatologías. Entre ellos, un estudio de Menzie y cols.<sup>287</sup> sobre pacientes con lesión cerebral isquémico, que es una complicación frecuente (responsable de dos tercios de las muertes que ocurren en cuidados críticos), se ha demostrado que Tau, que es capaz de cruzar la barrera sangre-cerebro, muestra en particular un efecto neuroprotector contra el estrés oxidativo, y

excitotoxicidad inducida por glutamato.

Otro estudio<sup>288</sup> en el corazón aislado de rata, la administración de Tau durante la reperfusión conduce a una disminución de las lesiones oxidativas (es decir, la peroxidación lipídica), la función ventricular y del infarto. En conclusión, la suplementación con Tau podría ser beneficiosa en pacientes de UCI. Por lo tanto, Tau se puede considerar, razonablemente, como un candidato ideal para el apoyo nutricional en pacientes críticos.

#### ❖ **Aminoácidos de cadena ramificada.**

Los AACR tienen propiedades bioquímicas únicas que las permiten ser útiles en estados fisiológicos alterados<sup>177</sup>. Estos AACR pueden ser metabolizados de forma independiente de la función hepática tanto para proporcionar energía, como síntesis de otros AA o pequeños compuestos nitrogenados. Esta capacidad única hace que los AACR sean un suplemento deseable en la enfermedad hepática con encefalopatía y en la sepsis con disfunción hepática.

Además, los AACR juegan un papel en la regulación de la síntesis de proteínas, por lo que podría tener efectos beneficiosos en los estados catabólicos tales como el estrés postoperatorio, trauma, insuficiencia renal y quemaduras<sup>107</sup>.

### **2.8.3. Valoración bioquímica del estado nutricional.**

La evaluación bioquímica pretende conocer a nivel plasmático o celular las concentraciones o cantidades de los nutrientes. Estas determinaciones bioquímicas de parámetros nutricionales nos proporcionarían información relativa a la de las funciones metabólicas o corporales en las que están directamente implicadas<sup>289,290</sup>.

La evaluación puede ser distinta según el estado nutricional del individuo. En la situación de depleción de los depósitos tisulares o celulares hasta límites del agotamiento, no existen niveles disminuidos de nutrientes como para que se vea afectado el metabolismo y la funcionalidad celular<sup>291,292</sup>.

En esta situación, la determinación de los niveles de reserva, se puede realizar tanto en tejidos de depósito como el hígado o el tejido adiposo (lo que exige biopsia, por lo que descartamos este método en algunos casos), como a nivel celular, ya que existen células en distintos tejidos donde pueden medirse las concentraciones de un nutriente, pero elegiremos por accesibilidad las células sanguíneas como hematíes y leucocitos. Los niveles circulantes (en sangre) del nutriente indican en general una posible deficiencia, ya que disminuyen cuando hay una ingesta reducida y una demanda celular existente que impide que el nivel aumente<sup>40</sup>.

En situaciones en las que los niveles corporales son inferiores a los requerimientos, la consecuencia de la deficiencia nutricional es una menor eficacia de las rutas metabólicas, lo que puede traducirse en un malfuncionamiento en su totalidad, o durante el tiempo adecuado. Se ponen en funcionamiento vías alternativas<sup>1</sup>. Para ver la situación de los niveles de nutrientes cuando estos están por debajo de los requerimientos, los métodos usados son:

**A. Determinación de niveles de reserva.**

Su importancia radica en detectar estados de deficiencias subclínicas por mediciones de niveles plasmáticos de un nutriente o sus metabolitos, que reflejen el contenido total corporal o del tejido específico más sensible a la deficiencia. Para la detección de esta deficiencia, debe de aparecer una disminución muy acusada de los depósitos o niveles celulares del nutriente<sup>1</sup>.

**B. Determinación de niveles de metabolitos.**

Aumentan los niveles de metabolitos previos al lugar donde el nutriente ejercía su función metabólica y/o se incrementan algunos metabolitos de rutas alternativas que arrancan de aquellos metabolitos previos a la etapa afectada. Un ejemplo significativo es la determinación de piruvato y lactato, por deficiencia de vitamina B1, y consiguiente

disminución de la actividad de la primera deshidrogenada<sup>1</sup>.

**C. Determinación de actividades enzimáticas.**

Algunos nutrientes, como las vitaminas, que pueden actuar como enzimas o coenzimas, de modo que la determinación de una actividad enzimática puede reflejar la existencia de una deficiencia nutricional, ya que se ve afectada su actividad<sup>1</sup>.

**D. Determinación de niveles sanguíneos de componentes con significación fisiológica.**

Estos métodos se basan en la estimación de sustancias que tienen funciones fisiológicas concretas y cuya síntesis depende muy directamente de un adecuado aporte de nutrientes. Un ejemplo claro es la determinación de la creatina, para determinar la cantidad de proteína visceral.

**E. Determinación de lesiones celulares directamente relacionadas con una deficiencia nutricional.**

Gran parte de estos métodos indican una función alterada. Los ejemplos mas conocidos son la del estudio de formas eritrocitarias anormales en las deficiencias de hierro, vitamina B<sub>12</sub> y folatos. El estudio de parámetros bioquímicos permite no solo detectar estado carenciales de nutrientes, si no también alteraciones metabólicas como consecuencia del exceso, como es el caso de la determinación del colesterol-LDL sanguíneo, pudiendo utilizarlo como herramienta de carácter preventivo antes de que aparezcan los signos clínicos derivados del exceso de este elemento e sangre (ateromas, etc.)

Sin embargo, no hemos de olvidar que no todos los métodos son adecuados a todas las situaciones fisiológicas, especialmente en situaciones patológicas. Siendo un

claro ejemplo el uso de la creatinina como índice que masa muscular, que no puede ser aplicable a individuos con fallo renal<sup>1</sup>.

**Limitaciones en la evaluación bioquímica:**

- Algunos métodos de determinación de vitaminas y minerales son imprecisos.
- No existen niveles de referencias o estándar para algunos analitos.
- Una elevación o disminución en los niveles plasmáticos o celulares de muchos nutrientes e incluso de sus funciones específicas, puede deberse a situaciones no nutricionales.
- Muchos parámetros se pueden enmascarar en caso de deficiencia o exceso<sup>163</sup>.

Las pruebas bioquímicas se agrupan en dos grandes categorías:

- [1] Medición del nutriente en líquidos o tejidos biológicos, bien sangre total o alguna de sus fracciones, o bien orina, saliva, pelo, líquido amniótico, uñas, piel y mucosa bucal.
- [2] Medición de la excreción urinaria de nutrientes, generalmente minerales, vitaminas hidrosolubles o proteínas. Suele ser conveniente utilizar recogida de orina de 24 horas<sup>293,294</sup>.

La valoración bioquímica se realiza de igual manera en personas sanas que en paciente crítico. Generalmente, las determinaciones bioquímicas en sangre se realizan en suero, pero para una evaluación completa las determinaciones se pueden realizar por separado en plasma y eritrocitos<sup>131,158,295</sup>. Los parámetros analizados más usuales son:

- Hemograma.
- Parámetros bioquímicos en sangre: glucemia, perfil lipídico, urea, creatinina, proteínas totales, etc.
- Metabolismo del hierro.
- Vitaminas.
- Minerales.
- Iones.

### **2.8.3.1. Marcadores clínico-nutricionales.**

#### **2.8.3.1.1. Albúmina.**

Es el parámetro bioquímico más utilizado como marcador nutricional. Es una proteína de síntesis hepática, posee una vida media relativamente larga (entre 14 – 22 días) y un gran *pool* corporal, de modo que no es un marcador adecuado ante cambios agudos del estado nutricional. Sus niveles pueden verse afectados en situaciones patológicas como la presencia de alteraciones renales, cutáneas o gastrointestinales, así como ante la deshidratación o hiperhidratación.

Cuando un sujeto se encuentra en una situación patológica aguda este parámetro puede ser empleado como marcador del estado nutricional, como un reflejo de la severidad de la enfermedad<sup>1</sup>. Los VR se encuentran entre los 3.5 – 5 g/dL.

#### **2.8.3.1.2. Prealbúmina.**

Es una proteína de transporte de hormonas tiroideas. Posee una vida media de 2.5 días, por lo que en un principio es un parámetro bastante sensible para la valoración de una intervención nutricional. Se sintetiza en el hígado, y se cataboliza parcialmente en el riñón.

Al igual que ocurre con albúmina, existen situaciones fisiológicas que pueden alterar las concentraciones plasmáticas de esta proteína, como son la presencia de una enfermedad aguda grave, una enfermedad hepática, presencia de un síndrome nefrótico, presencia de deshidratación o insuficiencia renal crónica<sup>1</sup>. Los niveles de referencia se sitúan entre los 19.5 – 35.8 mg/dL.

#### **2.8.3.1.3. Transferrina.**

Es una betaglobulina transportadora de hierro. Tiene una vida media de 8 – 10 días y sus cambios agudos son reflejo de modificaciones de las proteínas viscerales. Su principal inconveniente para su uso como marcador nutricional, es que sus cambios están muy ligados al metabolismo del hierro, por lo que en presencia de déficit de este



mineral sus niveles en sangre se ven aumentados, mientras que disminuye ante enfermedades hepáticas, renales o infecciosas<sup>1</sup>. Los VR se encuentran entre los 170 - 370 mg/dL.

#### 2.8.3.1.4. Ferritina.

La ferritina es una proteína especializada en el depósito del hierro, se encuentra presente principalmente en hígado, bazo, médula ósea y el músculo esquelético. Pero también ha sido identificada en muchos otros tejidos en casi todas las células corporales, incluyendo los leucocitos, el plasma e incluso tejidos neoplásicos. Su vida media es de aproximadamente 50 a 75 horas<sup>1</sup>.

La ferritina plasmática es considerada en la actualidad como la principal prueba para detectar estados de deficiencia o de sobrecargas de hierro corporal, ya que cada microgramo de ferritina plasmática por litro equivale a 8 a 10 mg de hierro de depósito, siendo su valor proporcional a los depósitos de hierro, indicando por tanto, la cantidad de hierro disponible en el organismo. Su cuantificación en sangre y fluidos se utiliza en medicina principalmente para el diagnóstico de las anemias ferropénicas<sup>1</sup>. Los niveles de referencia en plasma se establecen entre los 20-250 ng/mL en el caso de los hombres, y entre 10 – 120 ng/mL en las mujeres.

Generalmente, el grado de desnutrición puede variar según los valores de parámetros nutricionales (**Tabla 12**).

**Tabla 12.** Grados de desnutrición a partir de parámetros bioquímicos nutricionales.

	Normal	Desnutrición Leve	Desnutrición Moderada	Desnutrición Severa
Albúmina (g/dL)	3.0 – 5.0	2.8 – 3.5	2.1 – 2.7	< 2.1
Prealbúmina (mg/dL)	19.5 – 35.8	15 – 19.5	10 - 15	< 10
Ferritina (ng/dL)	10 - 250	---	---	---
Transferrina (mg/dL)	170 - 370	150 – 170	100 – 150	< 100



## **Capítulo III**

### ***Sujetos y Metodología***



## **SUJETOS Y METODOLOGÍA.**

### **3.1. Diseño del estudio.**

El diseño del estudio se basa en un estudio multicéntrico, prospectivo, observacional y analítico, con seguimiento del paciente crítico, desde el ingreso hasta el séptimo día de estancia en UCI, de diferentes hospitales del sur de España (Virgen de las Nieves, San Cecilio, General de Baza y Santa Ana de Motril, Granada).

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y de acuerdo con la Conferencia Internacional de Armonización / Normas de Buenas Prácticas Clínicas.

El consentimiento informado se obtuvo de los pacientes o familiares que habían aceptado participar en el estudio, teniendo en cuenta la aprobación del Comité de Ética y el Comité de Investigación del Centro en cuestión.

En el organigrama (**Figura 12**), se muestran los pasos llevados a cabo desde la selección de los sujetos tanto grupo referencia como pacientes críticos, hasta la obtención de los resultados.

#### **3.1.1 Sujetos del estudio y criterios de inclusión.**

##### **3.1.1.1. Grupo referencia.**

La selección de la muestra del grupo referencia se realizó en base a dos criterios fundamentales: personas adultas mayores de 18 años, sanas, y que no tomaran ningún tipo de suplemento nutricional.

La población seleccionada para el grupo referencia, estuvo constituida por un colectivo de 84 personas sanas adultas, con edades comprendidas entre los 21 y 59 años, de los cuales 31 fueron hombres y 53 mujeres, todos pertenecientes a la provincia de Granada.

El criterio de inclusión se basó en la aceptación de los sujetos a participar en el estudio (*Anexo I*), además de la ausencia de cualquier tipo de patología que pudiera afectar su situación nutricional.

Los sujetos referencia sanos adultos seleccionados servirán de referencia para poder comparar los niveles clínico-nutricionales de los pacientes críticos con valores normales de personas procedentes de similar ámbito geográfico/hospitalario.

### **3.1.1.2. Grupo críticos.**

Los sujetos incluidos en el grupo de pacientes críticos (n = 115) pertenecían a las UCIs de los Hospitales del área de Granada: el Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Hospital Universitario San Cecilio y Hospital Traumatológico, Hospital General de Baza y Hospital Santa Ana de Motril.

Las variables cuantitativas incluidas fueron: los niveles de parámetros proteicos como albúmina y prealbúmina, los niveles de parámetros de inflamación como la proteína C reactiva (PCR), y otros valores bioquímicos como el perfil lipídico. Todas las variables fueron tomadas el día 0 y día 7. Los criterios de inclusión mínimos que debían cumplir los pacientes críticos ingresados en UCI del hospital fueron:

- Ser pacientes mayores de 18 años.
- Cumplir un APACHE II con puntuación mínima de 15.
- Estar en presencia de SRIS.
- Estar alimentado mediante nutrición artificial, ya sea NE y/o NP.
- Los pacientes se debían encontrar en situaciones clínicas que les impidieran alimentarse por vía oral, como es el caso de la presencia de alteraciones neurológicas (accidentes cerebrovasculares, lesiones degenerativas neurológicas, tumores del sistema nervioso central, infecciones) lesiones musculares o esqueléticas (distrofia muscular, miastenia grave).
- Presentar situaciones que afecten a la boca o el tracto digestivo alto que impidan parcial o totalmente, o contraindiquen el paso de nutrientes por esta vía a las

demás porciones del sistema digestivo (neoplasias, traumas, obstrucciones benignas, cirugía, fistulas del tracto digestivo alto, trastorno funcional en el esófago y duodeno).

- La permanencia en UCI debía de ser al menos de 7 días para el estudio de la evolución nutricional a lo largo de la estancia en la unidad.

Tanto SRIS, SOFA, como APACHE II se analizaron utilizando la metodología y los registros del hospital. Se evaluaron las constantes vitales y se analizó la situación crítica del paciente. Únicamente se incluyeron en el estudio aquellos pacientes de los que se obtuvo el consentimiento informado por parte del paciente o del familiar para realizar el estudio correspondiente al proyecto FIS PI10/1993, teniendo en cuenta que este estudio posee aprobación del Comité Ético y del Comité de Investigación del Centro de ejecución del mismo.

Los criterios de exclusión fueron: la negativa del paciente o de sus representantes legales para participar en el estudio; el embarazo; enfermedad altamente contagiosa; alergias; cáncer; VIH; ingesta de alimentos por vía oral antes de obtener la muestra de análisis al inicio del estudio; intolerancia o contraindicación para el uso de vía enteral.

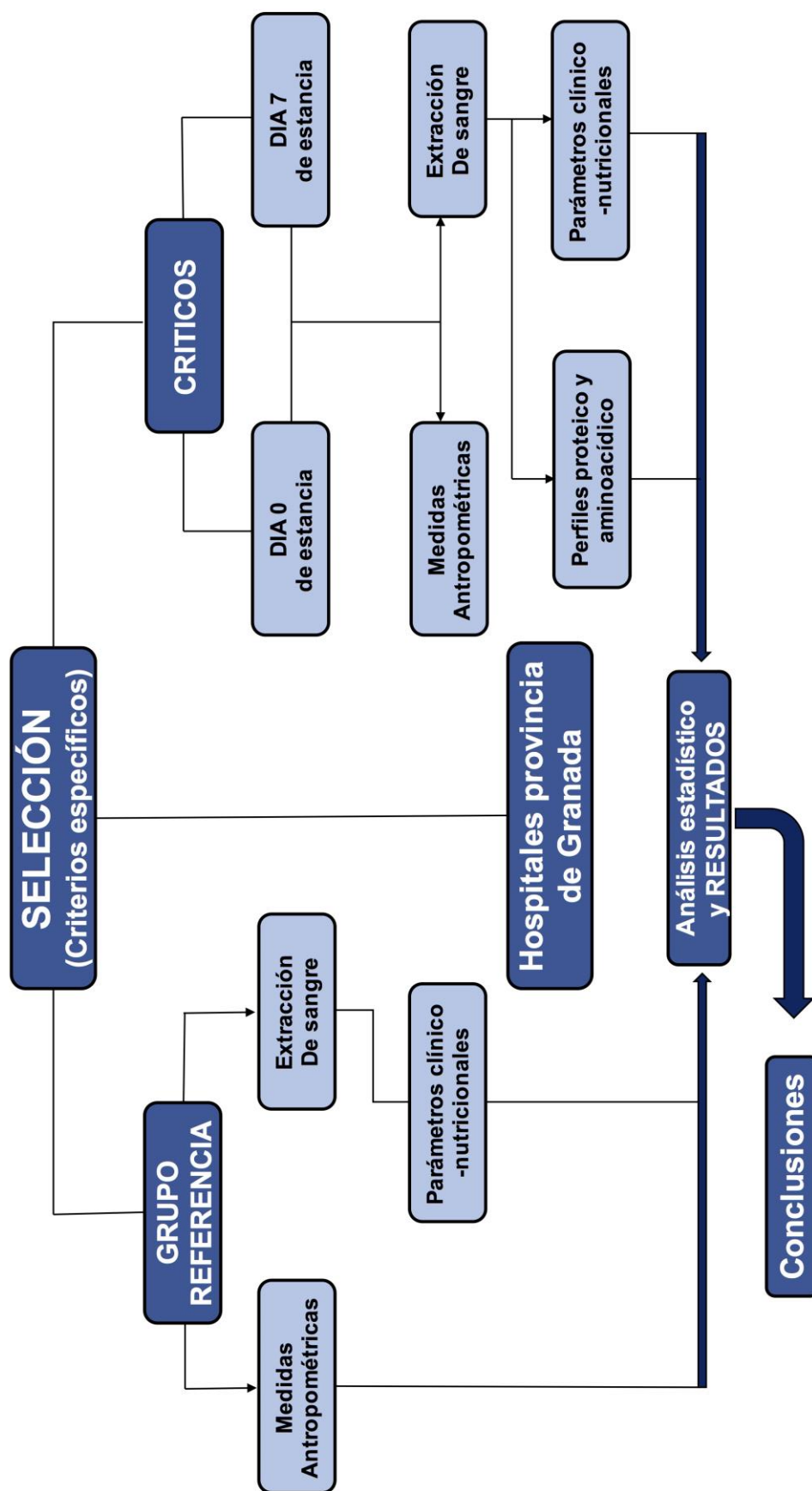


Figura 12. Diseño del estudio.



### **3.1.2. Tipo de muestreo.**

Para la obtención de las muestras, se utilizó un muestreo no probabilístico consecutivo, ya que se incluyeron todos los sujetos y pacientes que cumplieron los criterios de aceptación para entrar en el estudio.

Una vez concluida la fase de estabilización hemodinámica en el paciente crítico, se realizó la extracción total de 20 mL de sangre a primera hora de la mañana, repitiendo este proceso al séptimo día del ingreso en UCI.

### **3.1.3. Recogida de datos.**

Tal y como se muestra en el diagrama, a todos los sujetos referencia participantes en el estudio se les realizó la recogida de sus datos personales, estilo de vida, etc. Además, en el momento de la cita, se les realizó una encuesta nutricional para valorar la ingesta de alimentos y nutrientes. La VEN se realizó con el empleo de tres herramientas:

- Estudio y valoración antropométrica.
- Análisis y valoración de la ingesta dietética.
- Valoración de los parámetros bioquímicos.

En el caso de los pacientes críticos, a todos, tanto en el momento de inclusión en el estudio (previo a la intervención nutricional), como al séptimo día de seguimiento, se les recogió toda la información correspondiente a:

- **Medidas antropométricas.**
- La evaluación del **aporte de nutrientes** se realizó de manera continuada a lo largo de la estancia en UCI, durante el tiempo que el paciente se encontraba dentro del periodo de estudio (7 días).
- **Parámetros bioquímicos:** valorados a partir de muestras de sangre.

### **3.2. Metodología.**

#### **3.2.1. Determinaciones antropométricas.**

##### **3.2.1.1. En población sana.**

Para la determinación de la composición corporal, se realizaron medidas antropométricas básicas a todos los sujetos pertenecientes al grupo referencia. Dichas determinaciones antropométricas fueron:

- **Talla:** mediante el empleo de un tallímetro y expresado en cm.
- **Peso:** con una balanza de contrapeso y expresado en Kg.
- **Pliegues cutáneos:** mediante el uso de un lipocalibre capaz de apreciar variaciones de 0.2 mm.

A partir de las determinaciones de la talla y el peso, se determinó el IMC de los sujetos, que combinado con otros datos antropométricos como la medida de los pliegues cutáneos, nos proporcionará la información necesaria para la evaluación de la composición corporal, recogiendo una información más precisa en cuanto al contenido de grasa corporal.

##### **3.2.1.2. En paciente crítico.**

En personas con distintas enfermedades se puede utilizar los métodos antes mencionados (en personas sanas) pero siempre teniendo en cuenta las características de la enfermedad.

El paciente crítico generalmente es un paciente encamado e inconsciente, por lo tanto la medición de los parámetros antropométricos usuales y sencillos como peso y talla es muy difícil de realizar. La existencia de una redistribución del agua corporal, el denominado tercer espacio, en referencia a la aparición de infiltrados líquidos, edemas, en situación de inflamación sistémica pueden tener como resultado el enmascaramiento

de los resultados reales. Por lo tanto en estos casos se utilizan unas fórmulas de cálculo estimativo (mostradas en el apartado de antecedentes: valoración antropométricas). Generalmente, en los pacientes críticos la antropometría tiene menos valor por las circunstancias mencionadas anteriormente, por lo que los parámetros bioquímicos e inmunológicos van a desempeñar un papel de mayor relevancia para el paciente y su evaluación.

En los pacientes críticos, la talla se determinó por el método de medición: longitud talón-rodilla. Para ello, se colocó el extremo fijo en la planta del pie bajo el talón izquierdo y la base deslizante en la superficie anterior del muslo, encima de los cóndilos del fémur muy próximo a la rótula. Los ángulos formados por el muslo-pierna y por la pierna-pie al flexionar la pierna izquierda debía presentar una angulación de 90° para su correcta medición. Esta medición se realizó tres veces y el valor expresado corresponde al promedio de ellas. El cálculo de la talla se realizó utilizando las siguientes fórmulas:

**Hombres:**  $(2.02 \times LR) - (0.04 \times \text{Edad años}) + 64.1$  / **Mujeres:**  $(1.83 \times LR) - (0.24 \times \text{Edad años}) + 84.8$

El peso corporal se determinó mediante el **método de Hamwi o “regla del pulgar”**. Se disminuyó un 10% si la complexión era pequeña o se adicionó un 10% si la complexión era grande:

**P.I: Mujeres:** 45.5 Kg para los primeros 1.52 m. Adicionar 0.9 Kg. por cada 2.54 cm por encima de los 1.52 m.

**P.I: Hombres:** 48.1 Kg para los primeros 1.52 m. Adicionar 1.1 Kg. por cada 2.54 cm por encima de los 1.52 m.

El grosor de los pliegues cutáneos proporcionó una estimación del depósito de grasa subcutáneo. Para ello, los pliegues que se determinaron fueron: tríceps, bíceps, subescapular, suprailíaca y axilar media. Mediante, la utilización de fórmulas de estimación indirecta, se procedió al cálculo de los distintos compartimentos corporales para finalmente evaluar la MM del paciente crítico. La metodología aplicada al paciente

crítico fue la misma que la aplicada a los sujetos sanos.

A nivel hospitalario, la medida de la circunferencia del brazo es un parámetro de gran utilidad por su facilidad y rapidez de determinación. La relación cintura-cadera se determinó para evaluar la distribución de la grasa corporal. Una relación cintura cadera  $> 1$  para hombres y  $> 0.8$  para mujeres sugiere un incremento del riesgo de complicaciones cardiovasculares y muerte asociada.

### **3.2.2. Análisis y valoración de la ingesta dietética.**

#### **3.2.2.1. Grupo referencia.**

Respecto a los parámetros de ingesta de energía y macronutrientes, para la estimación de los requerimientos de energía y macronutrientes en el grupo referencia se emplearon los VR para población sana siguiendo las Recomendaciones Europeas<sup>163</sup> para adultos sanos con un IMC saludable. Las recomendaciones respecto a la ingesta de energía para hombres sanos situó en torno a 2350 Kcal/día y para las mujeres en valores medios correspondientes a 1982 Kcal/día. A continuación se desglosan individualmente cada macronutriente así como la cantidad a ingerir del mismo:

- **Las proteínas:**

En referencia a la ingesta de proteínas, los sujetos pertenecientes al grupo referencia fueron comparados respecto a las CDR para población española<sup>296</sup>. Los requerimientos de proteínas para una persona sana se sitúan entre entre 0.8 – 1 g/kg/día, representando entre el 15-20% (hombres, 56 g/día y mujeres, 47 g/día) de las calorías totales diarias que deben ser ingeridas en forma de proteínas.

▪ **Los Carbohidratos:**

En referencia a la ingesta de carbohidratos, los sujetos pertenecientes al grupo referencia fueron igualmente comparados respecto a las CDR para población española<sup>296</sup>. La administración de HC que se deberían suministrar se corresponde con el 50-60% de la energía total que ingiere un individuo. Esto representaría en hombres una ingesta de aproximadamente entre 309-365 g/día y en mujeres de entre 261-309 g/día.

▪ **Los lípidos:**

Finalmente, respecto a los lípidos las CDR españolas<sup>296</sup> recomiendan una ingesta de lípidos en la dieta entre el 20-30% de la energía total ingerida. Esto representaría un total de 50-75 g/día en hombres y 42-63 g/día en mujeres.

Tal y como se ha comentado en el apartado correspondiente a los antecedentes bibliográficos, en la VEN a través de la ingesta cuando se trata de grupos de población, una de las herramientas más útiles para la determinación de la ingesta de un individuo son la encuesta de frecuencia de consumo de alimentos junto con un recordatorio de 24, 48 o 72 horas. En el presente estudio, se realizó una encuesta retrospectiva mediante el empleo de un recordatorio de 24 horas de ingesta alimentaria así como un cuestionario frecuencia de consumo de alimentos. Ambas técnicas fueron aplicadas con el fin de conocer con la mayor exactitud posible los hábitos alimentarios de los sujetos, empleando para ello álbumes fotográficos para estimar el tamaño de las raciones e ingredientes de los platos utilizados habitualmente en nuestro país.

El software empleado para la transformación de los distintos alimentos e ingredientes en nutrientes, fue el programa Nutriber®<sup>1</sup>, obteniendo así toda la información correspondiente al consumo calórico, de macronutrientes y de micronutrientes.

### 3.2.2.2. Grupo paciente crítico.

Respecto a la población crítica, el cálculo del aporte de nutrientes que se realizó a cada paciente, fue comparado respecto a las recomendaciones de nutrientes en población crítica proporcionadas a través del *Core Currículum para el paciente crítico adulto*<sup>297</sup>.

En el caso de los pacientes críticos, la estimación de la ingesta energética se realizó en base a las recomendaciones referidas por la OMS de 25-30 Kcal/Kg/día, estableciendo como referencia un peso medio de 65 y 60 Kg para hombres y mujeres respectivamente, considerando en base a esto, una ingesta calórica diaria de 1820 Kcal/día en el casos de los pacientes varones y de 1680 Kcal/día para las mujeres. La American Dietetic Association estima unos requerimientos energéticos de 25-35 Kcal/kg/día para pacientes con IMC normal<sup>298</sup>, de tal modo que se debe de considerar el peso previo a la agresión o el peso ajustado en caso de obesidad.

Respecto a la ingesta de energía en la población crítica, se ha estimado un aumento sobre el gasto energético basal del 20 al 60%. En estos pacientes, el reparto de los macronutrientes es tal y como se comentó en el apartado de antecedentes correspondiente a las recomendaciones nutricionales en el paciente crítico<sup>299</sup>. La AGA<sup>300</sup> recomienda que el aporte energético se haga en relación al IMC según la **Tabla 13**.

**Tabla 13.** Recomendaciones para el aporte energético en función del IMC.

Recomendaciones para el aporte energético en función del IMC (según la AGA)	
IMC	Necesidades Energéticas (kcal/kg/día)
< 15	35 - 40
15 - 19	30 - 35
20 - 29	20 - 25
> 30	15 – 20 (sin exceder >2000 kcal/día en paciente crítico)

Recogido de Ortiz, Gómez-Tello y Serón<sup>305</sup>.

A continuación se desglosa detalladamente cada nutriente así como su aporte recomendado en la condición crítica:

- **Proteínas.**

En referencia a pacientes en situación de estrés metabólico, el aporte de proteínas pueden oscilar entre 0.8 - 2 g/kg/día. En pacientes con sepsis se estima que las proteínas a administrar se encuentran entre 1.5 - 2g/kg/día (hombres 91 g/día y mujeres 84 g/día)<sup>301,302</sup> o incluso 2.2 g/kg/día<sup>303</sup> en pacientes con pérdidas de nitrógeno excesivas, como pueden ser pacientes con quemaduras graves o con heridas grandes abiertas. Esta cantidad y calidad de las proteínas dependerá de la situación crítica, pudiendo encontrarse alterada en el caso de pacientes con insuficiencia renal aguda o hepática<sup>297</sup>. Este aporte de proteínas debe iniciarse con cantidades de 1.2-1.5 g/kg/d, ajustándose de acuerdo a los controles periódicos de balance nitrogenado y cambios en la urea plasmática.

- **Carbohidratos:**

Respecto al aporte de carbohidratos, este va a ser fundamental para evitar la oxidación excesiva de glucosa y contribuir la lipogénesis, aunque en términos absolutos, no debe realizarse un aporte superior a 7 g/kg/día de HC, ya que un aporte excesivo elevaría las concentraciones de glucosa en sangre<sup>297</sup>.

La glucosa debe ser el principal sustrato calórico en el paciente crítico en general, aún cuando en algunas situaciones de agresión la fuente energética sea mixta (HC y grasa). Los HC constituyen entre el 50-70% de las calorías no proteicas en el metabolismo (hombres 250 g y mujeres 231 g).

- **Lípidos:**

Los lípidos exógenos pueden utilizarse con eficacia como fuente de energía durante la sepsis. Hay dos características de los lípidos que los hacen una fuente de energía valiosa para los pacientes con sepsis<sup>297</sup>. El aporte de lípidos recomendado se

establece entre un 20-30% seleccionando el nivel medio como valor de referencia (25%), en base a lo cual, la cantidad diaria recomendada para este nutriente es de 50 g/día para los hombres y 47 g/día para las mujeres.

Debido a que son muy energéticos, aportando 9 Kcal/g, permiten administrar más calorías en poco volumen, siendo esto una gran ventaja en pacientes con restricción de volumen. Además, poseen un coeficiente respiratorio inferior al de los HC, por lo que la oxidación de los lípidos puede reducir las concentraciones sanguíneas de dióxido de carbono. Debemos tener en cuenta que la sepsis provoca una disminución de la capacidad celular de transportar los ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial, como consecuencia de la alteración inducida por la sepsis en el transportador de la acil carnitina<sup>304</sup>, mientras que los ácidos grasos de cadena media no requieren carnitina para el transporte a la mitocondria.

Dado que en el hombre no existe la desaturasa hepática, que produce las series de ácidos grasos n-3 y n-6, tanto el ácido linoleico como el linoleico son ácidos grasos esenciales. El aporte de lípidos es, por tanto, imprescindible para evitar el déficit de ácidos grasos esenciales (debe aportarse al menos un 2% de las calorías en forma de ácido linoleico y un 0,5% como ácido linolénico) y para mantener la estructura de las membranas celulares y la función de éstas en la modulación de las señales intracelulares<sup>305</sup>.

Los lípidos pueden alcanzar hasta el 40% del aporte calórico no proteico. Siendo la cantidad mínima de administración la de 1 g/kg/d, con el fin de evitar déficit de ácidos grasos esenciales, pero sin exceder la cantidad de 1.5 g/kg/d. El aporte de lípidos debe suspenderse si los niveles plasmáticos de triglicéridos son superiores a 400 mg/dL.

En el caso de los pacientes, uno de los requisitos fundamentales para su inclusión en el estudio, fue el de estar alimentados mediante un soporte de nutrición artificial. La elección del SN en los pacientes ingresados se realizó siguiendo el protocolo utilizado en UCI del Hospital Virgen de la Nieves (Granada) diseñado por la Unidad de Nutrición del mismo hospital (**Tabla 14**).



**Tabla 14.** Fórmulas y suplementos administrados a los pacientes durante su estancia en UCI.

NP	NE
Kabiben periférico	Glucerna Select
Structokabiben	Pulmocare
Formula III*	NEPRO
Formula IV*	Oxepa
Formula V*	Peptisorb
Formula VII*	Diason
Complemento polimineral Addamel	Osmolite
Complemento polivitamínico Cernevit	Novasource Diabet
Volumen	
Suero Glucosado 5%	
Suero Fisiológico	
Suero Glucosalino	

\*Realizada en la farmacia del hospital Virgen de las Nieves.

Desde el momento en el que se realizó la inclusión de un paciente en el estudio, se realizó a cada uno de ellos un seguimiento observacional hasta el séptimo día de estancia. Durante todo este tiempo se recogió a diario toda la información referente al aporte nutricional, de modo que no solo se registraba el tipo de nutrición (enteral o parenteral) si no también, el volumen, la velocidad de administración, el uso o no de suplementos nutricionales, el tipo o tipos y cantidad de los sueros administrados (suero fisiológico, glucosado) o cualquier otro complemento o medicamento que pudiera influir en la valoración del aporte de nutrientes.

La selección del SN, se realizó de acuerdo a un gran número de variables, ya que existen fórmulas especiales comercialmente diseñadas en función de:

- Los distintos grados de estrés.
- La presencia de estados patológicos específicos previos al ingreso. Ej.: diabetes.
- La patología general.
- Estado del tracto digestivo.

Tanto el SN como cualquier tipo de complemento (medicamento o nutricional) poseen una composición detallada de todos los nutrientes, de modo que con esta información y conociendo el volumen de fórmula administrada, se calculó a cada paciente la ingesta real diaria de cada uno de los nutrientes, así como de la energía.

La NA (enteral o parenteral) es un método adecuado de alimentación cuando los enfermos no pueden, no quieren o no deben alimentarse por vía oral. De tal modo que una vez realizada la valoración del paciente, y elección del tipo de nutrición (enteral, parenteral o mixta), la selección de una fórmula u otra se realizó principalmente en función de las siguientes variables: los requerimientos energéticos; el grado de hipermetabolismo (nivel de estrés); estado nutricional previo.

#### **3.2.2.2.1. Cálculo de los requerimientos energéticos.**

Para su determinación se podían seguir dos vías distintas, una mediante la realización del cálculo del gasto energético, o bien empleando como referencia los límites establecidos en las recomendaciones de la ESPEN:

- Durante la fase aguda de la enfermedad crítica, no se deben exceder de las 20-25 kcal/kg/día.
- Durante la fase de recuperación anabólica, el objetivo se estableció entre 25-30 kcal/kg/día.
- En el caso de pacientes con desnutrición severa el objetivo nutricional será el de un aporte >30 kcal/kg/día.

#### **3.2.2.2.2. El grado de hipermetabolismo (nivel de estrés).**

El grado de estrés metabólico se determinó en función de cinco parámetros, dentro de los cuales se establecieron distintos niveles de gravedad, tal y como se indica en la **Tabla 15**.

**Tabla 15.** Valoración y clasificación del grado de estrés. Recogido del Protocolo para NP, Hospital Virgen de la Nieves, 2006.

Grado de Estrés	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Situación Clínica	Ayuno	Cirugía mayor	Politraumatismo	Sepsis
Nitrógeno ureico (g/día)	< 5	5 – 10	10 – 15	15 - 20
Glucemia (mg/día)	100 ± 20	150 ± 25	200 ± 25	250 ± 50
Resistencia a la insulina	NO	NO	NO/SÍ	SÍ
Índice de consumo de O <sub>2</sub> (ml/mn.m <sup>2</sup> )	90 ± 10	130 ± 10	140 ± 10	160 ± 10

**3.2.2.2.3. Estado nutricional previo.**

Esta valoración se debe realizar en el momento del ingreso del paciente en UCI. En la medida de lo posible es preferible que cada persona sea comparada con sus propios valores y no con unos valores estándar de referencia. Por este motivo, los métodos empleados más representativos fueron los siguientes:

- a. Peso real comparado con el peso ideal.
- b. Porcentaje de pérdida de peso.
- c. Peso actual, habitual e ideal.
- d. Circunferencia de la muñeca.
- e. Determinación de la complexión.
- f. Circunferencia muscular del brazo.
- g. Determinación del pliegue tricipital.
- h. IMC.

En el caso de la **NE**, la elección de la fórmula se realiza principalmente en base a dos aspectos:

- Realización de una revisión de las distintas fórmulas de NE, estudiando la composición y proporción tanto de los macronutrientes como de los micronutrientes, y seleccionando la fórmula más adecuada según la patología del paciente (poliméricas, oligoméricas, especiales).

- Estudiar la existencia de incompatibilidades entre la administración de la alimentación por vía enteral con la vía de administración de medicamentos.

En el caso de la **NP**, la selección de la dieta, se realizó en función del grado de estrés y el peso del paciente, tal y como se refleja en la **Tabla 16** (en el caso de las fórmulas elaboradas por el servicio de farmacia del hospital).

**Tabla 16.** Selección de la dieta en función del peso del paciente y el grado de estrés.

Peso (Kg)	Grado de estrés			
	1	2	3	4
40 – 50	I	I	III	III
51 – 60	I	IV	IV	V
61 – 70	IV	IV	V	V-VI
71 – 80	IV	V	VI	VI

Recogido de: *Protocolo para NP. Hospital Universitario Virgen de la Nieves.*

Asimismo, en el caso de la NP, la selección de la vía de administración (periférica o central) se realizó en función de la osmolaridad de la fórmula, de tal modo que:

- **Vía central:** subclavia, yugular interna o femoral para pacientes con necesidades nutricionales que requieren concentraciones superiores a 800 mOsm/L.
- **Vía periférica:** brazo (cubital o radial) o antebrazo (basílica o cefálica) para pacientes con necesidades nutricionales que requieren concentraciones superiores a 800 mOsm/L.

### 3.2.3. Tratamiento de la muestra.

Tanto en el grupo referencia como en el de pacientes críticos, la extracción de sangre se realizó a primera hora de la mañana en ayunas mediante tubos de vacío (*Venoject*) con anticoagulante para facilitar la separación del plasma de la muestra.

En el caso de los pacientes críticos, la muestra se recogió según el protocolo del hospital, preservando en todo momento al paciente de cualquier tipo de invasión extraordinaria a la indicada por el médico intensivista y previo consentimiento informado. En todos los casos, la muestra de sangre se extrajo por personal cualificado y autorizado.

La sangre, una vez recogida, se llevó a los laboratorios de INYTA y se procedió a la separación tanto de plasma como de suero, dividido en alícuotas que se emplearon para su análisis posterior. La separación de alícuotas de plasma y suero se realizó mediante la siguiente técnica:

1. Centrifugamos el lote de tubos en centrífugas de refrigeración durante 15 minutos a 3000 rpm.
2. Extraemos el **plasma y el suero** con una pipeta *Pasteur*, separando alícuotas con un volumen de 250 mL de plasma en cada tubo *Eppendorf*.
3. Almacenamos a  $-80^{\circ}\text{C}$  las diferentes alícuotas para su posterior análisis.



Todo el proceso se realizó en condiciones de oscuridad y en frío, con la máxima rapidez para evitar la oxidación de las muestras.

### **3.2.4. Evaluación bioquímica.**

Existen diversos parámetros indicadores del estado nutricional tanto a nivel sanguíneo como urinario. Muchas determinaciones sanguíneas son útiles para proporcionar información sobre el estado nutricional del individuo. Entre ellas destacan:

- Parámetros hematológicos.
- Parámetros indicadores de situación en proteínas.
- Parámetros indicadores de ingesta de carbohidratos.
- Parámetros indicadores de consumo de lípidos.
- Parámetros indicadores de situación en vitaminas.
- Parámetros indicadores de situación en minerales.

En ambos grupos, además de determinaciones hematológicas, se realizaron determinaciones bioquímicas de los niveles plasmáticos de:

- Urea.
- Creatinina.
- Ácido úrico.
- Proteínas totales.
- Albúmina.
- Prealbúmina.
- Transferrina.
- Ferritina.
- PCR.
- Perfil enzimático.
- Perfil aminoacídico.
- Colesterol total.
- Colesterol HDL.
- Colesterol LDL.
- Glucosa.

Las mediciones de proteína total, albúmina, creatinina, ácido úrico, triglicéridos, lipoproteínas (HDL, LDL), colesterol y el perfil enzimático, se llevó a cabo por el laboratorio del hospital usando técnicas estándar. Albúmina, prealbúmina, proteína total, bilirrubina, ácido úrico y PCR, se determinaron mediante técnicas de inmunoensayo colorimétricos, siguiendo el control de calidad y los procedimientos establecidos. El perfil de AA se determinó mediante HPLC (High Performance Liquid Chromatography). La determinación del perfil de los AA en el grupo de críticos, se realizó en los laboratorios del hospital Al Hassani de Nador (Marruecos).

En cuanto al análisis bioquímico de los pacientes críticos, no sólo se determinaron los parámetros relacionados con el estado nutricional, si no que además se determinaron numerosas variables asociadas tanto a la situación antioxidante de los pacientes, como al estado inflamatorio de los mismos.

### **3.2.5. Determinación del perfil de AA.**

La concentración de AA primarios en el plasma con precisión puede ser determinada utilizando HPLC. Este método es relativamente rápido, sencillo, sensible y fiable. Ya que con este método podemos determinar más de 40 AA fisiológicos con una muy buena resolución. Además, los tiempos de resolución intra-ensayo tienen muy baja variación y el uso dos patrones internos garantiza una cuantificación fiable.

#### **3.2.5.1. Procesamiento de las muestras.**

La sangre tomada se recogió en condiciones de ayuno e forma rutinaria entre 8 y 10 a.m. Para la medición de AA en plasma, se extrajo sangre por punción venosa en tubos que contenían EDTA de potasio como anticoagulante. Después de la centrifugación, el plasma se separó por centrifugación a 4000 rpm durante 10 min y se conservó a -80 °C hasta el momento del análisis. El plasma se desproteinizó por adición de ácido 5-sulfosalicílico (50 mg/mL) y se incubó por 1 hora a 4°C. Finalmente, el

plasma desproteínizado se centrifugó a 13200 rpm por 5 min a temperatura ambiente y se filtró por membrana de 0.22  $\mu\text{m}$  (Merck, Madrid, SP).

### 3.2.5.2. Sustancias patrón.

Se han empleado un total de 18 patrones comerciales, correspondientes a los principales aminoácidos presentes en sangre y patrón interno (**Tabla 17**).

**Tabla 17.** Patrón de AA.

Aminoácido	Proveedor	Referencia
L-Ácido Aspártico	Aldrich	A9,310-0
L-Serina	Fluka	84960
L-Ácido Glutámico	Aldrich	12,843-0
L-Histidina	Sigma	H-8000
L-Glutamina	Fluka	49419
L-Glicina	Merck	1.04201
L-Citrulina	Merck	112117
L-Arginina	Fluka	11009
L-Treonina	Fluka	89179
L-Alanina	Aldrich	A2,680-2
L-Tirosina	Fluka	93830
L-Valina	Fluka	94620
L-Metionina	Fluka	64320
L-Ornitina	Merck	1.06906
L-Isoleucina	Fluka	58880
L-Leucina	Fluka	61820
L-Fenilalanina	Fluka	78020
L-Triptófano	Fluka	93659
Ácido $\alpha$ -Aminobutírico (PI)	Fluka	07200

### 3.2.5.3. Cuantificación de aminoácidos por HPLC.

El análisis de AA por HPLC se realizó en un analizador de AA Biochrom 20 (Pharmacia Biotech, Cambridge, UK) con una columna de intercambio catiónico de alta resolución de 200 mm x 4.6 mm (Pharmacia Biotech), siguiendo las instrucciones del



fabricante<sup>306,307</sup>. De la solución estándar o del plasma filtrado desproteinizado fueron cargados 80  $\mu\text{L}$  en la cápsula de inyección (Pharmacia Biotech) y colocados en el automuestreador mantenido a 4°C. Como fase móvil se emplearon las soluciones tampón de citrato de litio contenidas en el Ultra Physiological Fluid Chemical Kit (Pharmacia Biotech), a un flujo de 1 mL/min. Las características de cada una de las soluciones tampón, así como las condiciones de los gradientes de fuerza iónica y temperatura, se ilustran en la **Tabla 18**. La detección se realizó postcolumna a 440 y 570 nm previa derivatización con ninhidrina (Ultra Ninhydrin Reagent, Pharmacia Biotech) a 135 °C.

**Tabla 18.** Soluciones tampón y gradientes de fuerza iónica y temperatura utilizados en los análisis de aminoácidos por HPLC.

Solución	pH	Tiempo (min)	Temperatura (°C)
Tampón* 1 0.2 M	2.80	7	34
Tampón* 2 0.3 M	3.00	36	34
Tampón* 3 0.5 M	3.30	27	42
Tampón* 3 0.5 M	3.30	8	70
Tampón* 4 0.9 M	3.50	34	64
Tampón* 5 1.6 M	3.55	50	80
LiOH 0.3 M		6	80
		11	80
Tampón* 5 1.6 M	2.80	35	36
		6	36
		3	34

\*Soluciones tampón de citrato de litio

Para la determinación de los tiempos de retención y de su coeficiente de variación, se inyectó por triplicado una solución que contenía una mezcla de los siguientes AA: ácido aspártico (Asp, 0,53 mM), treonina (Thr, 0,44 mM), serina (Ser, 0,76 mM), ácido glutámico (Glu, 0,47 mM), Gln (Gln, 0,44 mM), cisteína (Cys, 0,58 mM), glicina (Gly, 0,80 mM), alanina (Ala, 0,56 mM), citrulina (Cit, 0,29 mM), valina (Val, 0,66 mM), metionina (Met, 0,35 mM), cistina (0,23 mM), isoleucina (I-Leu, 0,44 mM), leucina (Leu, 0,40 mM), tirosina (Tyr, 0,33 mM), fenilalanina (Phe, 0,38 mM), lisina (Lys, 0,34 mM), triptofano (Trp, 0,24 mM), histidina (His, 0,36 mM) y (Arg, 0,26 mM). Esta mezcla de AA fue preparada a partir de soluciones de reserva de 0.2-0.3 mg/mL en HCL 0.1 N de cada uno de los AA.

Para la construcción de las curvas de calibración se realizaron tres diluciones seriadas 1:2, en HCl 0.1 N, de esta mezcla de AA. Cada uno de los puntos de la curva fue inyectado por triplicado. Las curvas de calibración de cada AA fueron construidas evaluando el área bajo la curva del AA en función de su concentración (mM). La precisión del método se determinó como reproducibilidad interensayo con determinaciones de una misma muestra en diferentes días por dos operadores diferentes. Los curvas de calibración de los AA mostraron coeficientes de regresión mayores a 0.90 para cada uno de los AA estudiados. Los valores de concentración (mM) fueron expresados como media  $\pm$  desviación estándar (SD).

### **3.3. Análisis estadístico de los datos.**

Los datos fueron analizados utilizando el software estadístico SPSS (versión 22.0, SPSS Inc., Chicago, EE.UU). Para la expresión de los datos se ha utilizado el procedimiento de estadística descriptiva, indicándose los resultados de las variables numéricas como media y desviación estándar ( $X \pm SD$ ), y los resultados de las variables categóricas en porcentajes de frecuencias (%).

En el estudio de los datos o variables numéricas, se ha utilizado *el test de muestras independientes* para las comparaciones entre los grupos y *el test para muestras relacionadas*, para evaluar la significación estadística del cambio producido en las distintas variables numéricas durante el estudio (evolución del paciente crítico a lo largo de la estancia en UCI). Para el estudio comparativo, se utilizó los valores del grupo referencia como referencia de una población sana adulta.

El test de chi-cuadrado se realizó para estudiar la asociación entre los niveles bajos de parámetros clínico-nutricionales respecto a la severidad y la inflamación en el paciente crítico. Las variables clínico-nutricionales se dicotomizaron de acuerdo a los VR. En el caso de los parámetros de gravedad, estos se dicotomizaron de acuerdo a la mediana, dividiendo la muestra entre una mayor severidad y menor severidad.

El análisis bivalente de Pearson ( $r$ ) se realizó para evaluar el estado de las

asociaciones de parámetros proteicos y otros parámetros clínicos en el día 0 y 7 de estancia en UCI, así como para evaluar la asociación entre la deficiencia de AA con la severidad, niveles bajos parámetros clínico-nutricionales, y por último la inflamación. Los resultados estadísticos considerados fueron significativos con valores de  $p < 0.05$ .

Por último, el análisis de regresión lineal multivariante se realizó para estudiar el grado de asociación entre cada uno de los parámetros plasmáticos analizados y los resultados clínicos.

### **3.4. Limitaciones del estudio.**

La inadecuación del SN suministrado por la casa comercial, el retraso por diferentes motivos en su aplicación, las pérdidas extras de nutrientes por complicaciones del tratamiento o por la propia enfermedad de base, la administración de fármacos que interfieren en el proceso de nutrición, las deficiencias organizativas, son causas que derivan en una mala asistencia nutricional en el paciente crítico que ingresa en UCI<sup>308</sup>.

Casi toda la metodología empleada para determinar la composición corporal tiene valor limitado en el paciente crítico, ya que muchos de los pacientes graves están sometidos a ventilación mecánica, hemodiálisis o han necesitado de la infusión de gran cantidad de líquidos para su reanimación, que lleva a la obtención de resultados erróneos como consecuencia de la retención de líquidos, inflamación o edemas, o valores de MM por degradación proteica muscular durante la situación de estrés metabólico e inmovilidad a la que está sometido el paciente crítico.

Por otro lado, los pacientes que ingresan en UCI, en su mayoría, no alcanzan el día 7 de estancia o dejan de tener SN artificial, debido a diferentes causas, como, principalmente, la mortalidad, o también la ingesta de alimentos o la intolerancia en la administración del soporte enteral o parenteral, el traslado a planta, etc. Todos son factores que no permiten el estudio de la evolución del paciente durante su estancia en la unidad.

Así mismo, la selección del paciente según criterios de inclusión se hace ardua y la aceptación a participaren el estudio resulta complicada al ser los familiares los que deben ser informados y tomar la decisión.

## **Capítulo IV**

### ***Resultados del Estudio***



## RESULTADOS DEL ESTUDIO.

### 4.1. Análisis descriptivo.

#### 4.1.1. Características de la muestra.

El estudio se realizó a partir de un grupo constituido por 115 pacientes críticos con edades comprendidas entre 30 y 82 años. La edad media fue de  $63.5 \pm 12.7$  (mediana 67), de los cuales el 67.8% fueron hombres y el 32.2% mujeres, procedentes de la provincia de Granada. Las enfermedades de los pacientes incluidos en el estudio causa de ingreso en UCI fueron principalmente de origen abdominal, cardiovascular y respiratorio. Las características generales de la muestra finalmente empleada para el estudio se reflejan en la **Tabla 19**.

Los sujetos referencia sanos adultos seleccionados servirán de referencia para poder comparar los niveles clínico-nutricionales de los pacientes críticos con valores normales de personas procedentes de similar ámbito geográfico/hospitalario.

En general, las variables estudiadas guardan valores de normalidad estadística y, por tanto, son comparables en el estudio de evolución del paciente en UCI. Los resultados correspondientes a la comparación de niveles plasmáticos de las variables en pacientes críticos frente a los de referencia, mostró que los parámetros clínico-nutricionales fueron significativamente menores ( $p < 0.05$ ) en los pacientes críticos, situándose por debajo de los VR para cada parámetro estudiado. Por el contrario, en referencia a los parámetros inflamatorios los valores de PCR fueron significativamente mayores ( $p < 0.05$ ) en el paciente crítico respecto a su comparación con los obtenidos en el grupo referencia.

Respecto a la evolución del paciente crítico durante los 7 días de estancia en UCI, al aplicar el test de la *t de student* para comparación de medias, observamos diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) tanto en el valor de APACHE como el de SOFA, propio del estado crítico del paciente obtenidos en el día 0 respecto a los obtenidos el día final de estudio.

**Tabla 19.** Características generales de la muestra.

Características	Referencia (n = 84)	Crítico (n = 115)	
Edad	48.4 (10.8)	63.5 (12.7)	
Género (mujeres/hombres)	53/31	37/78	
Diagnóstico (n %)			
Respiratorio (SDRA)	---	23.5 %	
Cardiovascular (IAM)	---	35.7 %	
Abdominal	---	35.7 %	
Otros	---	5.2 %	
Parámetros			
1. Clínico-nutricionales		Día 0	Día 7
Albúmina	4.20 (0.80)*	2.80 (0.63)	2.70 (0.62)
Prealbúmina	23.4 (5.30)*	12.8 (8.68)	14.3 (7.75)
Transferrina	287.0 (50.4)*	135.5 (58.2)	133.2 (56.5)
2. Inflamación			
PCR	0.22 (0.27)*	19.5 (13.6)	13.1 (10.5)
3. Escalas de gravedad			
APACHE II	---	21.6 (5.07)	12.6 (3.13)**
SOFA	---	8.92 (2.76)	6.12 (2.62)**

*N = número de sujetos; \*Críticos vs Referencia  $p < 0.05$ ; \*\*Críticos-0 vs Críticos-7,  $p < 0.05$ ; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda; AMI: Infarto agudo de miocardio.*

Con la finalidad de evaluar el grado de desnutrición que presentaban los pacientes críticos tanto al inicio como a lo largo de la evolución de la estancia en UCI, se determinó el porcentaje de sujetos respecto a cada grado de desnutrición estratificándolos en desnutrición leve, moderada y severa. Los principales resultados (**Tabla 20**) mostraron un incremento de la deficiencia de albúmina y prealbúmina respecto a la evolución del paciente crítico donde el porcentaje de pacientes con desnutrición moderada para la albúmina y prealbúmina, y desnutrición severa para albúmina se vio incrementado en relación a la estancia de los pacientes en UCI. Igualmente, un 7.7% más de pacientes presentaron desnutrición severa al día 7 de estancia en UCI respecto a la admisión.



**Tabla 20.** Evaluación del grado de desnutrición según los valores de albúmina, prealbúmina y transferrina al inicio y a los siete días de estancia en UCI.

Grupo críticos	Valores de referencia	Normal		Desnutrición leve		Desnutrición moderada		Desnutrición severa	
		Día 0	Día 7	Día 0	Día 7	Día 0	Día 7	Día 0	Día 7
<b>Albúmina (g/dL)</b>	3.0-5.0	7%	8.2%	47.5%	37.8%	29.7%	32.4%	15.8%	21.6%
<b>Prealbúmina (mg/dL)</b>	19.5-35.8	15.7%	22.7%	11.2%	10.6%	29.3%	38%	43.8%	28.7%
<b>Transferrina (mg/dL)</b>	170-370	31%	27.5%	8%	7.3%	31%	27.5%	30%	37.7%

#### 4.1.2. Valoración antropométrica.

La medición antropométrica se ha llevado a cabo tanto en el grupo referencia como en el de pacientes críticos según la metodología anteriormente mencionada.

##### 4.1.2.1. Grupo referencia.

En el grupo referencia, las medidas antropométricas realizadas fueron el peso y la talla. En la **Tabla 21**, se pueden observar la media y la desviación estándar de los resultados de peso y la talla que presentan la población total, y por sexo.

**Tabla 21.** Resultados de peso, talla e IMC del grupo referencia.

	Total	Hombres	Mujeres
<b>Peso</b>	71.1 ± 12.4	79.2 ± 9.1	62.8 ± 9.6
<b>Talla</b>	1.67 ± 0.08	1.74 ± 0.05	1.62 ± 0.06
<b>IMC</b>	24.8 ± 3.4 (18.3 – 36.3)	26.0 ± 3.4 (22.1 – 36.3)	23.8 ± 3.2 (18.3 – 30.8)

A partir de los datos de IMC, y utilizando las tablas de referencia<sup>1</sup>, se determinó el grado de malnutrición en base a este parámetro. En la **Tabla 22**, se observan los

resultados obtenidos en el grado de desnutrición en función del IMC del grupo referencia. Se observó que los sujetos de referencia se encontraban dentro de los valores esperados en una población adulta sana según la zona geográfica y el nivel socio-cultural.

**Tabla 22.** Resultados de grado de desnutrición según IMC en el grupo referencia.

	IMC <20 Desnutrición	IMC 20-25 Valor normal	IMC 25-30 Sobrepeso	IMC >30 Obesidad
<b>Total</b>	5.6 %	51.9 %	35.6 %	7.4 %
<b>Hombres</b>	0 %	45.8 %	45.8 %	8.3%
<b>Mujeres</b>	10.0 %	56.7 %	26.7 %	6.7 %

#### 4.1.2.2. Pacientes críticos.

Los resultados referentes a la evaluación antropométrica en el paciente crítico se realizaron empleando técnicas especiales, teniendo en cuenta las circunstancias del enfermo (**Tabla 23**). Para obtener el dato del peso, se recogió la información registrada en UCI y se calculó el peso deseable a partir de la talla. Así, con las dos medidas se calcula el IMC.

**Tabla 23.** Resultados de peso, talla e IMC de los pacientes críticos.

	Población total	Hombres	Mujeres
<b>Peso ideal</b>	70.7 ± 20.7 (45.00 - 147.00)	76.1 ± 27.5 (48.0 - 147.0)	66.6 ± 13.2 (45.0 – 92.0)
<b>Talla ideal</b>	1.60 ± 0.07 (1.48 – 1.78)	1.61 ± 0.08 (1.48 – 1.75)	1.58 ± 0.05 (1.52 – 1.66)
<b>IMC</b>	27.2 ± 6.63 (15.6 – 52.4)	29.6 ± 10.1 (15.6 – 52.4)	24.8 ± 4.5 (16.4 – 33.3)

Teniendo en cuenta el valor del IMC obtenido al ingreso y utilizando tablas de referencia, se pudo determinar el grado de malnutrición, que se muestra en la **Tabla 24**. En general, según los resultados obtenidos, no existieron diferencias significativas en el peso y talla entre las poblaciones referencia y enferma.

**Tabla 24.** Resultados de grado de malnutrición según IMC en paciente crítico.

	IMC <20 Desnutrición	IMC 20-25 Valor normal	IMC 25-30 Sobrepeso	IMC >30 Obesidad
<b>Total</b>	11.1%	27.8 %	38.9 %	22.2 %
<b>Hombres</b>	11.1 %	11.1 %	44.4 %	33.3%
<b>Mujeres</b>	11.1 %	44.4 %	33.3 %	11.1 %

Al realizar el estudio comparativo del porcentaje de desnutrición según IMC, el grupo correspondiente a los pacientes críticos presentó un 5.5% más de individuos con desnutrición que los de referencia. En paciente crítico, se han realizado también las medidas de CB y el PTC, empleadas para calcular el porcentaje de desnutrición proteica que padecen los enfermos (**Tabla 25**).

**Tabla 25.** Porcentaje de individuos críticos con desnutrición proteica según IMC.

	< 10 Desnutrición severa		< 25 Desnutrición severa	
	Inicio	Final	Inicio	Final
<b>Total</b>	5.3 %	0 %	63.2 %	80 %*
<b>Hombres</b>	7.7 %	0 %	53.8 %	66.7 %
<b>Mujeres</b>	0 %	0%	83.3 %	100 %

Por último, al analizar los resultados referentes al grado de desnutrición proteica, observamos que la población crítica presentó al inicio de la estancia un grado de desnutrición proteica en general en el 68.5% de los individuos, que aumenta hasta un 80% de los pacientes al final de su estancia de 7 días en UCI.

#### **4.1.3. Ingesta/aporte de energía y macronutrientes.**

Los valores correspondientes al análisis de ingesta/aporte de energía y macronutrientes, vienen mostrados en la **Tabla 26**. Los resultados obtenidos en la población de referencia, e independientemente del género, mostraron cómo los sujetos sanos llegaron a cubrir un 85% de la CDR para la ingesta de energía en la población sana adulta.

En base a estas recomendaciones para los macronutrientes, se observó un aporte insuficiente de carbohidratos, mientras que por el contrario existió un exceso de lípidos y proteínas a partir de la dieta, llegando a situarse en el caso de los lípidos en torno al 146% respecto a las CDR para población sana. El análisis comparativo, no mostró diferencias significativas entre hombres y mujeres para ninguno de los macronutrientes analizados.

En referencia a la población crítica, en nuestro estudio un 48.3% de los pacientes recibieron NE, un 31.1% NP, un 20.6 % nutrición mixta (EN + PN). Teniendo en cuenta esto, se puede observar cómo la ingesta de energía fue significativamente superior en los sujetos de referencia respecto al paciente crítico ( $p < 0.05$ ). Igualmente, respecto a la ingesta de macronutrientes, el análisis comparativo mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre la población de referencia y los pacientes críticos, donde estos pacientes mostraron un aporte inferior, llegando a situarse en torno al 46% y 31% respecto a las CDR de proteínas y carbohidratos para población sana, respectivamente.

Por otro lado, respecto al aporte de AA, nitrógeno y glucosa, todos los pacientes críticos mostraron unos valores medios situados en torno al 30.0 - 36.5% de la recomendación para cada nutriente administrado a través del SN a cada paciente.

Tabla 26. Ingesta/aporte de energía y macronutrientes.

Ingesta / Aporte	GRUPO REFERENCIA			CRÍTICOS		
	M ± DS	CDR	% CDR	M ± DS	CDR	% CDR
Energía (kcal/día)	♂ = 1913 ± 564.0 ♀ = 1684 ± 448.6 T = 1781 ± 608.8	♂ = 2350 ♀ = 1982	♂ = 85.0 ♀ = 85.0 T = 82.2	♂ = 1470 ± 775.5* ♀ = 1096 ± 500.0* T = 1283 ± 668.9*	♂ = 1820 ♀ = 1680	♂ = 80.7 ♀ = 65.2 T = 73.3
Proteínas (g/día)	♂ = 77.3 ± 30.7 ♀ = 65.2 ± 21.3 T = 69.4 ± 25.9	♂ = 56.0 ♀ = 47.0	♂ = 138.0 ♀ = 138.6 T = 134.5	♂ = 42.0 ± 39.3* ♀ = 39.1 ± 14.6* T = 40.6 ± 29.0*	♂ = 91 ♀ = 84	♂ = 46.2 ♀ = 46.6 T = 46.6
AA (g/día)	---	---	---	♂ = 25.0 ± 16.3 ♀ = 35.5 ± 4.56 T = 26.6 ± 15.4	♂ = 91 ♀ = 84	♂ = 27.5 ♀ = 42.3 T = 30.4
Nitrógeno (g/día)	---	---	---	♂ = 24.5 ± 63.2 ♀ = 46.1 ± 70.9 T = 31.4 ± 64.1	♂ = 91 ♀ = 84	♂ = 26.9 ♀ = 54.9 T = 35.9
Lípidos (g/día)	♂ = 97.0 ± 28.8 ♀ = 79.1 ± 29.9 T = 84.3 ± 38.6	♂ = 50 - 75 ♀ = 42 - 63	♂ = 155.1 ♀ = 150.7 T = 146.6	♂ = 61.6 ± 30.3* ♀ = 43.3 ± 17.0* T = 52.4 ± 15.7*	♂ = 50 ♀ = 47	♂ = 123 ♀ = 92.0 T = 92.5
Carbohidratos (g/día)	♂ = 221.4 ± 63.1 ♀ = 190.9 ± 52.9 T = 200.6 ± 65.6	♂ = 309 - 376 ♀ = 261 - 309	♂ = 65.6 ♀ = 67.0 T = 64.5	♂ = 65.6 ± 41.0* ♀ = 77.3 ± 50.7* T = 87.9 ± 72.8*	♂ = 250 ♀ = 231	♂ = 26.2 ♀ = 33.4 T = 30.8
Glucosa (g/día)	---	---	---	♂ = 126.8 ± 117 ♀ = 80.1 ± 70.2 T = 104.4 ± 98.2	♂ = 250 ♀ = 231	♂ = 50.7 ♀ = 34.7 T = 36.4

M = media; T = muestra total; DS= desviación estándar. Adecuación (%) a las recomendaciones de las CDR (CDR); \* = p<0.05 diferencias estadísticamente significativas entre grupos t-student para muestras independientes.

#### **4.1.4. Perfil bioquímico. Estudio comparativo grupo de referencia-paciente crítico.**

La siguiente tabla (**Tabla 27**), muestra los valores bioquímicos medios correspondientes a la población de referencia y los pacientes críticos. Para evaluar el porcentaje de sujetos cuyos niveles séricos están por debajo de los VR, todos los parámetros del estudio se dicotomizaron de acuerdo con los VR. Se realizó el análisis comparativo entre grupos, así como la evolución a lo largo de la estancia en UCI para los pacientes críticos.

Respecto al grupo de referencia, los valores medios para todos los parámetros utilizados se situaron dentro de los VR. Sin embargo, en el caso de los pacientes, la gran mayoría de los parámetros se encontraron alterados a consecuencia de la situación crítica a excepción de parámetros como el ácido úrico o las proteínas totales, o los triglicéridos o el colesterol total, que se encontraron dentro de los VR incluso a lo largo de la estancia en UCI.

Respecto al porcentaje de sujetos que presentaban una alteración, los marcadores nutricionales presentaron niveles inferiores en un alto porcentaje de pacientes desde el ingreso en UCI. Al inicio de la estancia, el porcentaje de sujetos con niveles plasmáticos alterados se correspondieron con los parámetros de función renal, el 80% de los sujetos para la urea y el 58.1% de los sujetos para la creatinina se situaron por encima de la referencia. En el caso de las proteínas, un 71.3% para albúmina, 84.3% para prealbúmina y 85.3% para las proteínas totales, se situaron por debajo de los VR. El total de los pacientes estudiados (100%) presentaron niveles plasmáticos de alterados siendo mayor al rango de referencia.

Respecto a los parámetros involucrados en la función hepática, a excepción de la fosfatasa alcalina, tanto las enzimas hepáticas, AST (64.7%), ALT (48.1%) y GGT (61.8%), como la bilirrubina (37.1%), presentaron porcentajes por encima de los VR. Respecto a los marcadores de anemia, el hierro (87.3%) y la transferrina (69%) mostraron valores por debajo del VR. Sin embargo, en caso de la ferritina, un 51.7% de lo sujetos tenían niveles por encima de los VR. Para los lípidos, a excepción de los

triglicéridos (6%) y el colesterol total (51%) situados por debajo de los VR, además de sus fracciones, que también presentaban valores inferiores en el 80% de pacientes (Colesterol-HDL, 84.7% y Colesterol-LDL, 80.2). Finalmente, para las enzimas CPK (61.1%) y LDH (59.3%) se presentaron un elevado porcentaje de pacientes con niveles superiores a los VR.

En el estudio comparativo referencia-crítico, tanto al ingreso como al séptimo día, se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en casi todos los parámetros analizados a excepción de la enzima CPK a la admisión, así como las proteínas totales y la bilirrubina al séptimo día.

Respecto a la evolución del paciente crítico durante la estancia en UCI, también observamos diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) en los parámetros de la función renal (creatinina y ácido úrico), enzimas hepáticas (AST, ALT y GGT), metabolismo lipídico (colesterol total y sus fracciones), marcador de inflamación (PCR), y por último el hierro. Estas diferencias significativas lógicas se deben al estado hipercatabólico que sufren estos pacientes durante el periodo crítico evaluado.

**Tabla 27.** Mediciones bioquímicas y biomarcadores de estado nutricional y de vitaminas en el grupo referencia y crítico.

Parámetro	Referencia Medias ± SD		Crítico Medias ± SD		Valores de referencia	Porcentaje de sujetos (%) <sup>1</sup>	
	Día 0	Día 7	Día 0	Día 7		Día 0	Día 7
<b>1. Bioquímico</b>							
Glucosa (mg/dL)	90.8 (17.7)	166.1 (78.1) <sup>a</sup>	160.8 (53.9) <sup>b</sup>	70 - 110	4.5 / 17 / 78.5	0 / 0 / 100	
Urea (mg/dL)	28.5 (8.51)	91.7 (56.6) <sup>a</sup>	97.8 (77.7) <sup>b</sup>	10 - 40	0 / 20 / 80	2.4 / 19.3 / 78.3	
Creatinina (mg/dL)	0.88 (0.50)	2.1 (1.80) <sup>a</sup>	1.60 (1.43) <sup>b,c</sup>	0.5 - 1.3	6.4 / 35.5 / 58.1	13.1 / 47.6 / 39.3	
Ácido úrico (mg/dL)	4.46 (1.33)	5.23 (2.80) <sup>a</sup>	4.13 (2.80) <sup>c</sup>	3.0 - 7.0	23.8 / 48.5 / 27.7	47.4 / 31.6 / 21.1	
AST (U/l)	21.9 (11.5)	280.2 (527.6) <sup>a</sup>	61.3 (99.2) <sup>b,c</sup>	0 - 40	0 / 35.3 / 64.7	0 / 68.4 / 31.6	
ALT (U/l)	25.1 (19.0)	122.0 (286.0) <sup>a</sup>	56.8 (127.3) <sup>b,c</sup>	0 - 40	0 / 51.9 / 48.1	0 / 75 / 25	
GGT (U/l)	21.6 (25.8)	60.4 (63.0) <sup>a</sup>	165.3 (154.1) <sup>b,c</sup>	10 - 41	6.8 / 31.4 / 61.8	2 / 11.8 / 86.8	
Bilirrubina total (mg/dL)	0.73 (0.36)	1.31 (1.66) <sup>a</sup>	0.96 (0.79)	0 - 1.0	0 / 62.9 / 37.1	0 / 71.4 / 86.2	
Fosfatasa alcalina (U/l)	65.9 (25.1)	95.6 (70.8) <sup>a</sup>	123.2 (65.8) <sup>b,c</sup>	40 - 190	14.4 / 74 / 11.6	0 / 90.2 / 9.8	
PCR (mg/dL)	0.22 (0.27)	19.5 (13.6) <sup>a</sup>	13.1 (10.5) <sup>b,c</sup>	< 1	0 / 0 / 100	0 / 0 / 100	
Proteínas totales (mg/dL)	7.40 (0.40)	5.13 (1.02) <sup>a</sup>	6.07 (7.22)	6.0 - 8.0	85.3 / 14.7 / 0	88.1 / 10.7 / 1.2	
Albúmina (g/dL)	4.20 (0.80)	2.80 (0.63) <sup>a</sup>	2.70 (0.62) <sup>b</sup>	3.0 - 5.0	71.3 / 28.7 / 0	67.6 / 32.4 / 0	
Prealbúmina (mg/dL)	23.4 (5.30)	12.8 (8.68) <sup>a</sup>	14.3 (7.65) <sup>b</sup>	19.5 - 35.8	84.3 / 13.5 / 2.2	77.3 / 18.2 / 4.5	
Hierro (µg/dL)	94.5 (40.4)	31.5 (33.4) <sup>a</sup>	39.9 (32.5) <sup>b,c</sup>	60 - 180	87.3 / 12.7 / 0	79.7 / 20.3 / 0	
Ferritina (ng/dL)	-	541.0 (713.0)	450.1 (465.7)	20 - 250	0 / 48.3 / 51.7	0 / 47.3 / 52.7	
Transferrina (mg/dL)	286.9 (50.4)	135.5 (58.2) <sup>a</sup>	133.2 (56.5) <sup>b</sup>	170 - 370	69 / 31 / 0	72.5 / 27.5 / 0	
Colesterol total (mg/dL)	197.8 (40.1)	108.5 (38.2) <sup>a</sup>	134.8 (43.7) <sup>b</sup>	110 - 200	51 / 49 / 0	27.3 / 66.7 / 6	
Colesterol-HDL (mg/dL)	64.2 (20.6)	20.9 (12.7) <sup>a</sup>	19.6 (10.7) <sup>b</sup>	40 - 60	84.7 / 10.6 / 4.7	96.6 / 3.4 / 0	
Colesterol-LDL (mg/dL)	114.4 (36.2)	41.0 (24.4) <sup>a</sup>	71.6 (46.8) <sup>b,c</sup>	70 - 150	80.2 / 19.8 / 0	58.6 / 37.9 / 3.4	
Triglicéridos (mg/dL)	102.8 (56.1)	196.8 (144.3) <sup>a</sup>	197.7 (102.0) <sup>b</sup>	50 - 200	5.9 / 55.9 / 38.2	0 / 68.7 / 31.3	
CPK (U/l)	78.4 (22.0)	715.5 (1166)	113.3 (162.8) <sup>b,c</sup>	0 - 130	0 / 38.9 / 61.1	0 / 78.4 / 21.6	
LDH (U/l)	321.0 (52.1)	1131 (1651) <sup>a</sup>	710.2 (553.2) <sup>b,c</sup>	130 - 500	0 / 40.7 / 59.3	0 / 46.6 / 53.4	
Amilasa (U/l)	-	190.0 (255.2)	123.0 (132.7)	4 - 25	0 / 8 / 92	0 / 11.5 / 88.5	

Los valores se expresan como media (desviación estándar); Diferencias significativas:  $p < 0.05$  a = grupo referencia vs paciente crítico día 0; b grupo referencia vs paciente crítico día 7; c = paciente crítico día 0 vs día 7; [ ] = porcentaje de sujetos con niveles inferiores a referencia. <sup>1</sup> Porcentaje de sujetos con niveles bajos, normales o altos según los VR, respectivamente.



#### 4.2. Estudio de asociación bivariante entre la severidad del paciente con los marcadores clínico-nutricionales.

Con la finalidad de evaluar la situación crítica, la utilización de las escalas APACHE y SOFA son esenciales para ajustar con precisión la gravedad de los pacientes y ver en qué medida afecta a su estado clínico-nutricional.

En la comparación de medias realizada, nuestros resultados manifiestan diferencias significativas en APACHE y SOFA entre el día 0 y 7 ( $p < 0.05$ ), donde los valores de APACHE disminuyen en 9 puntos al final de estudio respecto al día 0 y los de SOFA lo hacen en casi 3 (**Tabla 19**). Estas correcciones se deben principalmente a la estabilización hemodinámica de los pacientes durante la estancia en UCI, aunque los valores de estas escalas no siempre disminuyen con el paso de los días de ingreso, presentando una relación directa con los parámetros analizados, que en algunos casos varían a lo largo de la estancia.

Con la finalidad de evaluar cómo la gravedad, la inflamación y los parámetros clínico-nutricionales de los pacientes pueden afectar a las variables proteicas y no proteicas, analizamos la relación de las variables que están por encima y por debajo de los VR con las escalas de gravedad APACHE y SOFA (**Tabla 28**).

Al realizar el análisis de correlación bivariante de *Pearson* para las escalas de gravedad, encontramos correlaciones significativas positivas en el APACHE y SOFA con los parámetros de la función renal, ya que al inicio de estancia existieron correlaciones APACHE-Urea ( $r=0.23$  ;  $p<0.05$ ), APACHE-Creatinina ( $r=0.55$ ;  $p<0.01$ ) y SOFA-Urea ( $r=0.31$ ;  $p<0.05$ ) y SOFA-Creatinina ( $r=0.48$ ;  $p<0.01$ ).

Estas correlaciones ponen de manifiesto que los valores medios estaban fuera de la normalidad, donde más de la mitad de los sujetos se encontraban por encima de los VR. Por otro lado, al inicio de estancia se observaron correlaciones negativas entre APACHE-Prealbúmina ( $r=-0.36$ ;  $p<0.01$ ) y APACHE-Transferrina ( $r=-0.27$ ;  $p<0.05$ ).

Respecto al biomarcador de inflamación, PCR, observamos que en el punto 7 hay una correlación significativa negativa con las proteínas totales ( $r=-0.24$ ;  $p=0.02$ ), con

prealbúmina ( $r=-0.27$ ;  $p=0.04$ ) y con transferrina ( $r=-0.30$ ;  $p=0.03$ ).

Finalmente, para los marcadores nutricionales, tanto en el punto 0 como en el 7, se observaron asociaciones significativas ( $p<0.05$ ) lógicas entre los niveles de las diferentes proteínas plasmáticas albúmina, prealbúmina y transferrina. El número de sujetos que presentaban desnutrición casi supera el 70% para los 3 parámetros, consecuencia del desequilibrio por hipercatabolismo existente en el paciente crítico por la situación aguda inicial. Al final de la estancia en UCI sólo se mantuvo la correlación significativa entre prealbúmina y transferrina, que puede ser debido a los protocolos de intervención aplicados a los pacientes a lo largo de la estancia en UCI para estabilizar sus constantes.

**Tabla 28.** Correlaciones bivariadas entre los parámetros bioquímicos relacionados con la gravedad, inflamación y nutrición de acuerdo con los VR. Evolución durante 7 días.

Gravedad y Inflamación	APACHE				SOFA				PCR			
	Punto 0		Punto 7		Punto 0		Punto 7		Punto 0		Punto 7	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Urea	<b>0.234</b>	<b>0.048*</b>	0.156	0.379	<b>0.306</b>	<b>0.005**</b>	0.237	0.157	0.026	0.817	0.138	0.289
Creatinina	<b>0.557</b>	<b>0.000**</b>	-0.152	0.489	<b>0.486</b>	<b>0.000**</b>	0.003	0.990	-0.005	0.961	0.022	0.864
Ácido úrico	0.026	0.900	-0.069	0.832	0.168	0.392	0.071	0.827	-0.088	0.438	-0.033	0.809
GOT (AST)	0.133	0.323	-0.755	0.083	0.167	0.187	-0.407	0.424	-0.197	0.080	0.290	0.053
GPT (ALT)	0.146	0.362	0.052	0.922	0.129	0.393	-0.223	0.671	-0.182	0.102	-0.077	0.615
GGT	0.279	0.055	-0.271	0.293	-0.254	0.059	-0.093	0.714	0.091	0.425	-0.166	0.287
Bilirrubina total	-0.074	0.684	0.563	0.244	0.180	0.272	0.215	0.682	-0.087	0.438	-0.053	0.729
Fosfatasa alcalina	-0.174	0.654	---	---	0.092	0.788	---	---	0.066	0.553	0.029	0.852
Proteínas totales	0.063	0.587	-0.125	0.423	0.036	0.740	-0.112	0.458	-0.069	0.536	-0.093	0.473
Albumina	-0.015	0.907	-0.013	0.954	-0.107	0.384	-0.096	0.641	-0.059	0.603	<b>-0.241</b>	<b>0.05*</b>
Prealbumina	<b>-0.358</b>	<b>0.004**</b>	0.103	0.575	0.008	0.948	0.076	0.664	<b>-0.347</b>	<b>0.003**</b>	<b>-0.483</b>	<b>0.001**</b>
Hierro	0.079	0.513	0.220	0.366	0.142	0.199	0.202	0.379	0.017	0.879	-0.161	0.275
Ferritina	-0.186	0.364	0.409	0.073	0.068	0.743	0.294	0.196	-0.094	0.573	0.310	0.062
Transferrina	<b>-0.274</b>	<b>0.05*</b>	0.083	0.670	<b>-0.222</b>	<b>0.047*</b>	0.182	0.326	-0.191	0.118	<b>-0.421</b>	<b>0.002**</b>
LDH	0.180	0.156	-0.003	0.992	<b>0.241*</b>	<b>0.039</b>	<b>0.451*</b>	<b>0.040</b>	-0.080	0.507	0.258	0.073

**Tabla 28 (continuación).** Correlaciones bivariadas entre los parámetros bioquímicos relacionados con la gravedad, inflamación y nutrición de acuerdo con los VR. Evolución durante 7 días.

Marcadores Nutricionales	Albumina				Prealbúmina				Transferrina			
	Punto 0		Punto 7		Punto 0		Punto 7		Punto 0		Punto 7	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Urea	0.036	0.746	0.152	0.293	0.106	0.363	0.201	0.157	<b>-0.256</b>	<b>0.048*</b>	0.050	0.729
Creatinina	-0.002	0.989	0.155	0.284	<b>0.224*</b>	<b>0.053</b>	0.101	0.481	<b>-0.313</b>	<b>0.015*</b>	0.074	0.611
Ácido úrico	0.033	0.792	0.218	0.128	0.096	0.417	0.129	0.368	-0.84	0.529	0.201	0.162
GOT (AST)	0.061	0.625	-0.030	0.860	0.008	0.946	0.013	0.943	0.108	0.426	0.154	0.384
GPT (ALT)	0.151	0.219	-0.087	0.613	0.032	0.789	0.189	0.299	0.049	0.716	-0.098	0.594
GGT	-0.229	0.066	0.067	0.706	<b>-0.258*</b>	<b>0.034</b>	-0.095	0.619	0.005	0.970	0.070	0.710
Bilirrubina total	0.103	0.403	-0.080	0.631	-0.146	0.223	-0.191	0.295	-0.134	0.317	-0.039	0.829
Fosfatasa alcalina	-0.022	0.858	-0.050	0.783	-0.232	0.052	-0.212	0.278	-0.029	0.834	-0.196	0.308
Proteínas totales	0.127	0.295	0.251	0.078	0.067	0.573	<b>0.280*</b>	<b>0.047</b>	<b>0.462**</b>	<b>0.000</b>	<b>0.307*</b>	<b>0.030</b>
Albumina	---	---	---	---	0.191	0.103	0.168	0.238	0.086	0.514	-0.109	0.450
Prealbúmina	<b>0.311</b>	<b>0.011*</b>	<b>0.310</b>	<b>0.041*</b>	---	---	---	---	0.090	0.499	<b>0.381**</b>	<b>0.008</b>
Hierro	0.126	0.310	0.111	0.500	0.079	0.517	0.168	0.312	-0.092	0.497	0.119	0.489
Ferritina	-0.027	0.873	-0.188	0.287	-0.009	0.958	0.000	0.999	0.105	0.573	0.090	0.628
Transferrina	<b>0.321</b>	<b>0.011*</b>	0.155	0.302	<b>0.347</b>	<b>0.004**</b>	<b>0.439**</b>	<b>0.001</b>	---	---	---	---
LDH	0.249	0.066	0.265	0.113	-0.096	0.475	0.001	0.993	-0.140	0.339	0.020	0.904

r = Coeficiente de correlación de Pearson; p = Nivel de significación (\*\*p < 0.01; \*p < 0.05)

#### 4.3. Estudio de regresión multivariante entre la severidad del paciente crítico y los parámetros clínico nutricionales.

El estudio de regresión lineal multivariante se realizó a partir de la elaboración de un modelo estadístico formado por todas aquellas variables independientes que pudieran influir en la respuesta del paciente crítico durante su estancia en UCI de 7 días. Éstos parámetros en definitiva fueron, como variables **independientes**, la deficiencia o no de las proteínas albúmina, prealbúmina y transferrina, a partir de niveles plasmáticos inferiores o superiores a los de referencia, y como variable **dependiente** la escala de gravedad APACHE. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 29**.

**Tabla 29.** Factores asociados con la gravedad de pacientes en estado crítico (APACHE II) en el análisis multivariante tanto en la admisión como al séptimo día de estancia en UCI (n = 115).

<i>Día 0</i>		Factores relacionados con la gravedad de paciente crítico (APACHE II)		
		Regresión ajustada Coeficiente B <sub>1</sub>	p-valor	R <sup>2</sup> ajustado
<b>Modelo 1</b>				
<b>Prealbúmina (mg/dL)</b>	por debajo de referencia	-0.555	0.005	13.7
	Normal	Referencia	-	-
<b>Modelo 2</b>				
<b>Prealbúmina (mg/dL)</b>	por debajo de referencia	-0.407	0.043	18.3
	Normal	Referencia	-	
<b>Transferrina (mg/dL)</b>	-	-0.031	0.050	
<b>Modelo 3</b>				
<b>Prealbúmina (mg/dL)</b>	por debajo de referencia	-0.391	0.043	17.9
	Normal	Referencia	-	
<b>Transferrina (mg/dL)</b>	-	-0.029	0.050	
<b>Albúmina (g/dL)</b>	-	-0.892	0.786	

**Tabla 29 (continuación).** Factores asociados con la gravedad de pacientes en estado crítico (APACHE II) en el análisis multivariante tanto en la admisión como al séptimo día de estancia en UCI (n = 115).

<i>Día 7</i>		Factores relacionados con la gravedad de paciente crítico (APACHE II)		
		Regresión ajustada Coeficiente B <sub>1</sub>	p-valor	R <sup>2</sup> ajustado
<b>Modelo 1</b>				
<b>Prealbúmina (mg/dL)</b>	por debajo de referencia	-0.156	0.526	1.40
	Normal	Referencia	-	
<b>Modelo 2</b>				
<b>Prealbúmina (mg/dL)</b>	por debajo de referencia	-0.163	0.515	3.70
	Normal	Referencia	-	
<b>Transferrina (mg/dL)</b>	-	-0.300	0.805	
<b>Modelo 3</b>				
<b>Prealbúmina (mg/dL)</b>	por debajo de referencia	-0.477	0.049	8.10
	Normal	Referencia	-	
<b>Albumina (g/dL)</b>	-	-1.258	0.300	
<b>Transferrina (mg/dL)</b>	-	-0.049	0.016	

La relación entre la gravedad y los parámetros clínico-nutricionales se exploró para determinar si el desequilibrio nutricional se debe a la severidad de la enfermedad crítica del paciente al ingreso y a los siete días de estancia en UCI.

En el análisis bivariado, los valores de prealbúmina y de transferrina por debajo de la referencia, se asociaron con la gravedad al ingreso ( $p < 0.05$ ). Sin embargo, no se observó ninguna asociación significativa al 7° día de estancia en UCI. Con el fin de explorar la relación entre los parámetros clínico-nutricionales y la gravedad se realizó un análisis de regresión múltiple. Al ingreso y al 7° día de estancia en UCI, prealbúmina y transferrina mostraron una asociación significativa con la gravedad en estado crítico ( $p < 0.05$ ). No se encontró asociación significativa entre albúmina y la gravedad.

#### **4.4. Resultados respecto a los AA.**

Como se mencionó en los antecedentes, la enfermedad crítica hace referencia a un amplio espectro de condiciones médicas y quirúrgicas que amenazan la vida y que usualmente requieren de cuidados intensivos que incluyen un SN especial. Esta situación viene acompañada de un aumento de los requerimientos energéticos y de nutrientes específicos como las proteínas y los AA, fundamentales para la recuperación y la supervivencia, y no sólo para preservar la masa activa del tejido (de naturaleza proteica), sino también para mantener otras funciones vitales. La enfermedad se puede prolongar si las necesidades nutricionales no se cubren, mostrando un importante deterioro de las funciones inmunológicas que empeora el estado y el pronóstico del paciente.

##### **4.4.1. Análisis descriptivo.**

En el análisis descriptivo de los resultados referentes al Aminograma en la población crítica al séptimo día de estancia en UCI se muestran la siguiente tabla (**Tabla 30**). Entre estos resultados obtenidos en nuestros pacientes, a excepción del Glu, Asp y Hys, las concentraciones plasmáticas medias de gran parte de los AA (Ser, Gln, Gly, Ala, Tau, Tyr, Val) estuvieron por debajo de los VR, siendo la Arg el único AA cuya concentración en plasma se mostró por encima de los VR en un 26.2% de los sujetos estudiados.

El 92.3% de los sujetos presentaron niveles bajos de Gln y Ala, del 50 al 90% en caso de Ser, Gly, Tau, Tyr, Val y Trp, y entre el 10 y el 50% de los sujetos mostraron niveles bajos de Tre, Cit, Met, Phe, Iso, ornitina (Orn) y Leu.

**Tabla 30.** Perfil de AA en pacientes críticos al ingreso en UCI.

Aminoácidos ( $\mu\text{mol/L}$ )	Paciente crítico Media (Sd) N=65	Valores de referencia	Porcentaje de sujetos (%) <sup>1</sup>
Ácido Glutámico	42.7 (12.8)	18 - 98	1.5 / 98.5 / 0
Ácido Aspártico	3.24 (2.22)	0 - 6	0 / 89.2 / 10.8
Serina	43.5 (15.7)	56 - 140	78.5 / 21.5 / 0
Glutamina	288.3 (74.2)	390 - 650	92.3 / 7.7 / 0
Histidina	55.2 (14.1)	26 - 120	3.1 / 96.9 / 0
Glicina	157.1 (52.5)	170 - 330	76.9 / 23.1 / 0
Treonina	106.5 (29.1)	92 - 240	33.8 / 66.2 / 0
Citrulina	33.0 (13.8)	16 - 55	12.3 / 81.5 / 6.2
Arginina	51.9 (18.0)	13 - 64	0 / 73.8 / 26.2
Alanina	161.0 (44.1)	230 - 510	92.3 / 7.7 / 0
Taurina	39.7 (12.6)	45 - 130	63.1 / 36.9 / 0
Tirosina	40.7 (14.1)	45 - 74	63.1 / 35.4 / 1.5
Valina	134.3 (22.3)	150 - 310	75.4 / 24.6 / 0
Metionina	23.7 (12.9)	16 - 30	38.5 / 29.2 / 32.3
Triptófano	23.2 (9.51)	25 - 73	61.5 / 38.5 / 0
Fenilalanina	58.6 (15.5)	41 - 68	13.8 / 57 / 29.2
Isoleucina	56.8 (20.2)	42 - 100	23.1 / 76.9 / 0
Ornitina	37.9 (12.6)	27 - 80	20 / 80 / 0
Leucina	70.3 (15.8)	66 - 170	43.1 / 56.9 / 0

*N = Muestra total; Media (Sd) = Media (Desviación estándar). <sup>1</sup>Porcentaje de sujetos con nivel bajo, normal o alto, respectivamente, según sus VR.*

#### 4.4.2. Análisis descriptivo bivariante. Correlación entre los valores de los parámetros bioquímicos y los AA en el estudio.

Respecto al estudio de correlación entre los valores de los parámetros bioquímicos y los de AA analizados, pretendimos establecer el grado de asociación entre los valores de estos parámetros. Para ello obtuvimos asociaciones bivariadas lineales entre las variables. Se utilizó el coeficiente de correlación lineal de *Pearson* mostrándose las siguientes asociaciones (**Tabla 31**).



**Tabla 31.** Correlación bivariante de Pearson entre los AA y diferentes parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo proteico.

	APACHE	SOFA	Urea	Ác. Úrico	Prealbúmina	Transferrina	Ferritina	GGT	LDH	FAL	Amilasa
<b>Ácido Glutámico</b>	r=0.820	r=-0.850	r=-0.034	r=0.066	<b>r=0.462**</b>	r=0.134	r=-0.045	r=-0.67	r=0.254	r=0.094	r=0.189
	p=0.605	p=0.535	p=0.794	p=0.626	<b>p=0.001</b>	p=0.357	p=0.859	p=0.618	p=0.059	p=0.479	p=0.142
<b>Ácido Aspártico</b>	r=0.227	r=0.004	r=0.117	r=0.139	r=0.162	r=0.145	r=-0.074	r=0.090	r=0.277	r=0.151	r=0.124
	p=0.148	p=0.975	p=0.364	p=0.301	p=0.265	p=0.320	p=0.772	p=0.505	p=0.38	p=0.255	p=0.336
<b>Serina</b>	r=-0.130	r=-0.125	r=0.124	r=0.097	r=0.103	r=-0.123	r=-0.168	r=-0.078	r=-0.037	r=-0.034	r=0.076
	p=0.413	p=0.363	p=0.339	p=0.471	p=0.483	p=0.398	p=0.504	p=0.564	p=0.784	p=0.799	p=0.557
<b>Glutamina</b>	r=-0.055	r=-0.120	r=0.136	r=0.083	r=0.223	r=0.075	r=-0.117	r=-0.155	r=0.030	r=0.005	r=0.077
	p=0.731	p=0.384	p=0.293	p=0.537	p=0.123	p=0.610	p=0.644	p=0.249	p=0.825	p=0.972	p=0.554
<b>Histidina</b>	r=0.005	r=-0.020	r=0.008	r=0.089	r=0.225	r=0.104	r=-0.023	r=0.115	r=0.043	r=-0.003	r=-0.047
	p=0.974	p=0.885	p=0.948	p=0.509	p=0.119	p=0.477	p=0.929	p=0.395	p=0.754	p=0.980	p=0.719
<b>Glicina</b>	r=0.071	r=-0.173	r=0.067	r=0.060	r=0.092	r=0.021	r=-0.040	r=-0.026	r=0.119	r=0.099	r=0.099
	p=0.654	p=0.205	p=0.607	p=0.658	p=0.528	p=0.888	p=0.876	p=0.845	p=0.381	p=0.454	p=0.445
<b>Treonina</b>	r=0.263	r=-0.090	r=0.031	r=0.009	r=-0.239	r=0.013	r=0.534*	r=0.147	r=-0.146	r=0.069	r=-0.191
	p=0.093	p=0.513	p=0.812	p=0.946	p=0.098	p=0.932	p=0.023	p=0.274	p=0.282	p=0.604	p=0.137
<b>Citrulina</b>	r=-0.233	<b>r=-0.301*</b>	r=-0.179	r=-0.006	r=0.211	r=0.177	r=-0.155	r=-0.216	r=0.068	r=-0.097	r=0.081
	p=0.156	<b>p=0.025</b>	p=0.165	p=0.965	p=0.146	p=0.223	p=0.538	p=0.106	p=0.617	p=0.467	p=0.530
<b>Arginina</b>	r=0.080	r=0.076	r=-0.141	r=-0.157	r=-0.028	r=0.029	r=-0.017	r=-0.203	r=0.045	<b>r=-0.262*</b>	r=-0.097
	p=0.612	p=0.583	p=0.275	p=0.244	p=0.846	p=0.845	p=0.947	p=0.131	p=0.740	<b>p=0.045</b>	p=0.454
<b>Alanina</b>	r=-0.172	<b>r=-0.310*</b>	<b>r=-0.292*</b>	<b>r=-0.292*</b>	r=-0.157	r=-0.035	r=0.130	r=0.118	r=-0.050	r=-0.042	r=-0.070
	p=0.276	<b>p=0.021</b>	<b>p=0.021</b>	<b>p=0.028</b>	p=0.282	p=0.813	p=0.607	p=0.382	p=0.714	p=0.750	p=0.588
<b>Taurina</b>	r=-0.277	r=-0.182	r=0.003	r=-0.075	r=-0.088	r=-0.079	r=0.285	r=0.078	<b>r=-0.360**</b>	r=-0.085	r=-0.005
	p=0.075	p=0.183	p=0.981	p=0.582	p=0.547	p=0.591	p=0.251	p=0.565	<b>p=0.006</b>	p=0.524	p=0.967
<b>Tirosina</b>	r=-0.133	r=-0.155	r=0.159	r=0.147	r=0.151	r=-0.077	r=0.066	r=-0.034	r=-0.034	r=0.064	r=0.074
	p=0.399	p=0.260	p=0.217	p=0.275	p=0.302	p=0.599	p=0.794	p=0.799	p=0.806	p=0.630	p=0.567

*r* = Coeficiente de correlación de Pearson; *p* = Nivel de significación (\*\**p* < 0.01; \**p* < 0.05).

**Tabla 31 (continuación).** Correlación bivariante de Pearson entre los AA y diferentes parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo proteico.

	APACHE	SOFA	Urea	Ác. Úrico	Prealbúmina	Transferrina	Ferritina	GGT	LDH	FAL	Amilasa
<b>Valina</b>	<b>r= -0.314*</b> <b>p=0.043</b>	r=-0.134 p=0.330	r=0.182 p=0.156	<b>r=0.389**</b> <b>p=0.003</b>	r=0.235 p=0.105	r=0.032 p=0.829	r=0.229 p=0.362	r=-0.100 p=0.460	r=0.138 p=0.309	r=0.105 p=0.427	r=0.116 p=0.368
<b>Metionina</b>	r=-0.197 p=0.210	r=-0.245 p=0.072	r=-0.065 p=0.614	r=0.058 p=0.667	r=-0.176 p=0.227	<b>r=0.320*</b> <b>p=0.025</b>	r=0.202 p=0.421	r=-0.087 p=0.522	r=-0.129 p=0.342	r=-0.062 p=0.641	r=-0.056 p=0.664
<b>Triptófano</b>	r=0.105 p=0.509	r=-0.195 p=0.154	r=-0.071 p=0.582	r=-0.188 p=0.162	r=-0.016 p=0.911	r=-0.147 p=0.315	r=0.117 p=0.644	r=0.212 p=0.114	r=0.104 p=0.447	r=-0.012 p=0.931	r=0.103 p=0.424
<b>Fenilalanina</b>	r=-0.159 p=0.316	r=-0.087 p=0.528	<b>r= -0.260*</b> <b>p=0.041</b>	r=-0.163 p=0.227	r=-0.050 p=0.733	r=-0.072 p=0.625	r=-0.153 p=0.544	r=-0.091 p=0.500	r=-0.064 p=0.641	r=-0.002 p=0.990	r=-0.083 p=0.521
<b>Isoleucina</b>	<b>r= -0.574**</b> <b>p=0.000</b>	r=-0.124 p=0.366	r=-0.160 p=0.216	r=0.007 p=0.957	r=0.155 p=0.289	r=0.050 p=0.731	r=0.138 p=0.584	<b>r= -0.327*</b> <b>p=0.013</b>	r=-0.048 p=0.724	r=-0.137 p=0.299	r=-0.206 p=0.108
<b>Ornitina</b>	r=-0.023 p=0.883	r=0.147 p=0.285	r=0.175 p=0.175	r=0.181 p=0.178	r=0.166 p=0.255	r=0.105 p=0.473	r=0.419 p=0.084	r=0.022 p=0.872	r=0.099 p=0.467	r=0.113 p=0.392	r=-0.081 p=0.533
<b>Leucina</b>	r=0.067 p=0.672	r=-0.009 p=0.949	r=-0.017 p=0.896	r=0.113 p=0.401	r=-0.266 p=0.064	r=-0.103 p=0.480	r=0.038 p=0.881	r=0.005 p=0.973	r=0.002 p=0.991	r=-0.036 p=0.788	<b>r= -0.302*</b> <b>p=0.017</b>

*r = Coeficiente de correlación de Pearson; p = Nivel de significación (\*\*p < 0.01, \*p < 0.05).*

Respecto al estudio de asociación entre los AA y la severidad en el paciente crítico, se encontró una asociación significativa negativa entre el SOFA y los niveles plasmáticos de Cit y Ala ( $p<0.05$ ). Igualmente, los valores de Val e I-Leu se encontraron asociados negativamente ( $p<0.01$ ) con la escala de severidad APACHE II.

Por otro lado, el estudio de asociación entre los parámetros de función renal y los AA, mostró correlaciones entre la Ala y Phe con la urea y el ácido úrico ( $p<0.05$ ), así como la Val con el ácido úrico ( $p<0.05$ ).

Teniendo en cuenta los parámetros clínico-nutricionales, existió una correlación positiva entre los valores plasmáticos de ácido glutámico y Met con prealbúmina y transferrina ( $p<0.05$ ), respectivamente. Finalmente, respecto a las enzimas, observamos una asociación significativa del Asp con LDH, Arg con fosfatasa alcalina, Leu con amilasa e Iso con GGT ( $p<0.05$ ).



## **Capítulo V**

### ***Discusión de los Resultados***



## **DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.**

El presente estudio intenta profundizar en el desequilibrio nutricional y riesgo de desnutrición que presenta el paciente críticamente enfermo, focalizándolo en la influencia que el estatus proteico alterado del individuo con SRIS y en situación hipercatabólica puede tener sobre su evolución clínico-nutricional y su gravedad a lo largo de la estancia en la UCI procedentes de diferentes hospitales de la provincia de Granada.

Como se ha observado, un alto número de los pacientes estudiados muestran una situación de desnutrición que no mejora después de ser intervenidos con los protocolos habituales. Nuestros resultados apoyan la idea de que los pacientes críticamente enfermos continúan con un estatus pobre en proteínas a pesar de los esfuerzos realizados actualmente por proporcionar un soporte adecuado durante la estancia en UCI. Además, la utilidad de parámetros clínico-nutricionales, biomarcadores de inflamación y escalas de gravedad, ha sido factible al poder asociarlos y estudiar estrategias para el reconocimiento de la situación del paciente.

En la actualidad existen protocolos estándar que recomiendan un apoyo nutricional a los pacientes en estado crítico. En este trabajo queríamos tomar un enfoque diferente para evaluar el estado de las proteínas de los pacientes según su gravedad y los resultados clínicos-nutricionales.

En una persona sana una ingesta inadecuada de energía y proteínas podría dar lugar a largo plazo a una desnutrición proteico-energética que puede derivar en complicaciones que serían más pronunciadas en pacientes críticos. Esto es especialmente llamativo en aquellos que desde el inicio presentan un bajo IMC, ya que debido a la situación de estrés metabólico en la que se encuentran puede afectar a sistemas esenciales del organismo, como es el inmune. Tanto la proteólisis acelerada como el soporte nutricional inadecuado comprometerían el estado de salud y supervivencia de los pacientes en estado crítico<sup>309</sup>.

### **5.1. Respetto a la metodología empleada en el estudio.**

Respetto a la metodología empleada en el estudio, las variables estudiadas en el presente trabajo se han medido de forma simultánea, sin pretender establecer causalidad. No obstante, aporta información que constituye un punto de partida para futuros estudios analíticos.

El estudio se ha realizado en personas sanas para establecer valores de referencia, y en pacientes ingresados en UCI que reciben nutrición artificial, a los que hemos realizado un seguimiento durante 7 días. No existe un método ideal de evaluación dietética que pueda servir como patrón de referencia. Por ello en este estudio, para la población sana se recurrió a la aplicación combinada de métodos validados de amplia aceptación en estudios epidemiológicos que analizan la ingesta mediante la frecuencia de consumo de alimentos y recordatorio de consumo de 24/48 horas. El cálculo de la ingesta de nutrientes se realizó mediante un proceso informatizado que elimina fuentes de error de codificación, registro y cálculo. Se utilizó el programa informático Nutriber<sup>1</sup>, y las referencias de objetivos nutricionales y las CDR para la población española<sup>1</sup>.

El aporte de nutrientes en caso de los pacientes críticos, se analizó a partir de la monitorización del soporte nutricional artificial enteral y/o parenteral. Los pacientes que no tuvieron nutrición artificial en periodo del estudio fueron eliminados. De esta manera ha sido posible conocer el estado de nutricional y, de forma específica, el grado de malnutrición de los grupos estudiados.

Se sabe que el estudio de la ingesta de un grupo de individuos, en términos de consumo de alimentos y nutrientes, no aporta elementos definitivos sobre el estado nutricional de los mismos. Existen una serie de mecanismos físicos, bioquímicos y fisiológicos que determinan la concentración de nutrientes en el alimento que se ingiere, así como en la absorción de los mismos, que está a su vez influenciada por la presencia de otros nutrientes, metabolitos o antimetabolitos, al igual que su utilización, almacenamiento y excreción.

La valoración del estado nutricional de proteínas se ha realizado de forma



multidimensional, a través de la interpretación de los datos de aporte aplicado, y de los niveles sanguíneos y de biomarcadores específicos.

Respecto a los parámetros bioquímicos es sabido que todas las medidas biológicas conllevan cierto error cuya identificación es fundamental en la interpretación de los resultados. Dado el tipo de muestreo realizado, la valoración bioquímica tiene un importante grado de representatividad.

En los estudios de valoración nutricional en población sana los resultados de ingesta no suelen coincidir fielmente a los de su valoración bioquímica. Por tanto, ésta última reflejará el estado real actual de cada sujeto en el día de la toma de la muestra biológica, lo que es resultado de la ingesta anterior mantenida a corto y medio plazo, del estado de salud general del individuo, y de otros factores relacionados con el estilo de vida (consumo de medicamentos, alcohol, tabaco, actividad física), que afectan al equilibrio tisular de los nutrientes.

En el caso de los individuos críticos, los resultados de valoración del estatus nutricional se complican más aún dado que los sistemas homeostáticos están alterados y aunque tienden a equilibrar los compartimentos hacia concentraciones fisiológicas de nutrientes (AA, ácidos grasos, oligosacáridos, vitaminas, iones..), la situación hipercatabólica deriva en un desequilibrio osmótico, y en una inflamación generalizada que aleja aún más la asociación del aporte nutricional con los valores bioquímicos de sus correspondientes biomarcadores.

## **5.2. Características de la muestra.**

Como características de la muestra, no existen diferencias significativas por sexo o edad en ninguna de las variables analizadas, por lo que trabajamos los sujetos en conjunto en cuanto a los resultados del estudio.

El motivo de ingreso de la población crítica en general, varía de un estudio a otro, observándose tanto en el nuestro, como en el de Molina y cols.<sup>310</sup>, y en el de Ábiles y

cols.<sup>311</sup>, que las enfermedades mayoritarias fueron las cardiovasculares, abdominales y respiratorias, abarcando en conjunto más del 80 % de los casos de ingreso.

### **5.3. Inflamación y escalas de gravedad.**

#### **5.3.1. Inflamación.**

Los mecanismos patológicos exactos de la sepsis y del SRIS aún no se entienden completamente<sup>312</sup>. Estos 2 síndromes, infeccioso y no infeccioso, representan estados de profundo desequilibrio del sistema inmune en respuesta a la infección y/o daños en los órganos, amenazando el pronóstico de muchos pacientes ingresados en UCI<sup>313</sup>. En este sentido, la detección de la infección es crucial dado que existe una falta de herramientas de diagnóstico preciso, rápido y rentable para poder identificar pacientes sépticos<sup>314</sup>.

En el presente estudio, el SRIS es el indicador de inflamación que empleamos, que depende de 5 ítems, entre ellos el recuento de leucocitos y el biomarcador de inflamación PCR, que es uno de los parámetros de laboratorio que se suelen usar para la identificación rápida de infección e inflamación<sup>315,318</sup>. Para este biomarcador inflamatorio, nuestros resultados manifiestan valores muy superiores a los de referencia, respuesta lógica teniendo en cuenta que todos los pacientes seleccionados presentaron respuesta inflamatoria generalizada.

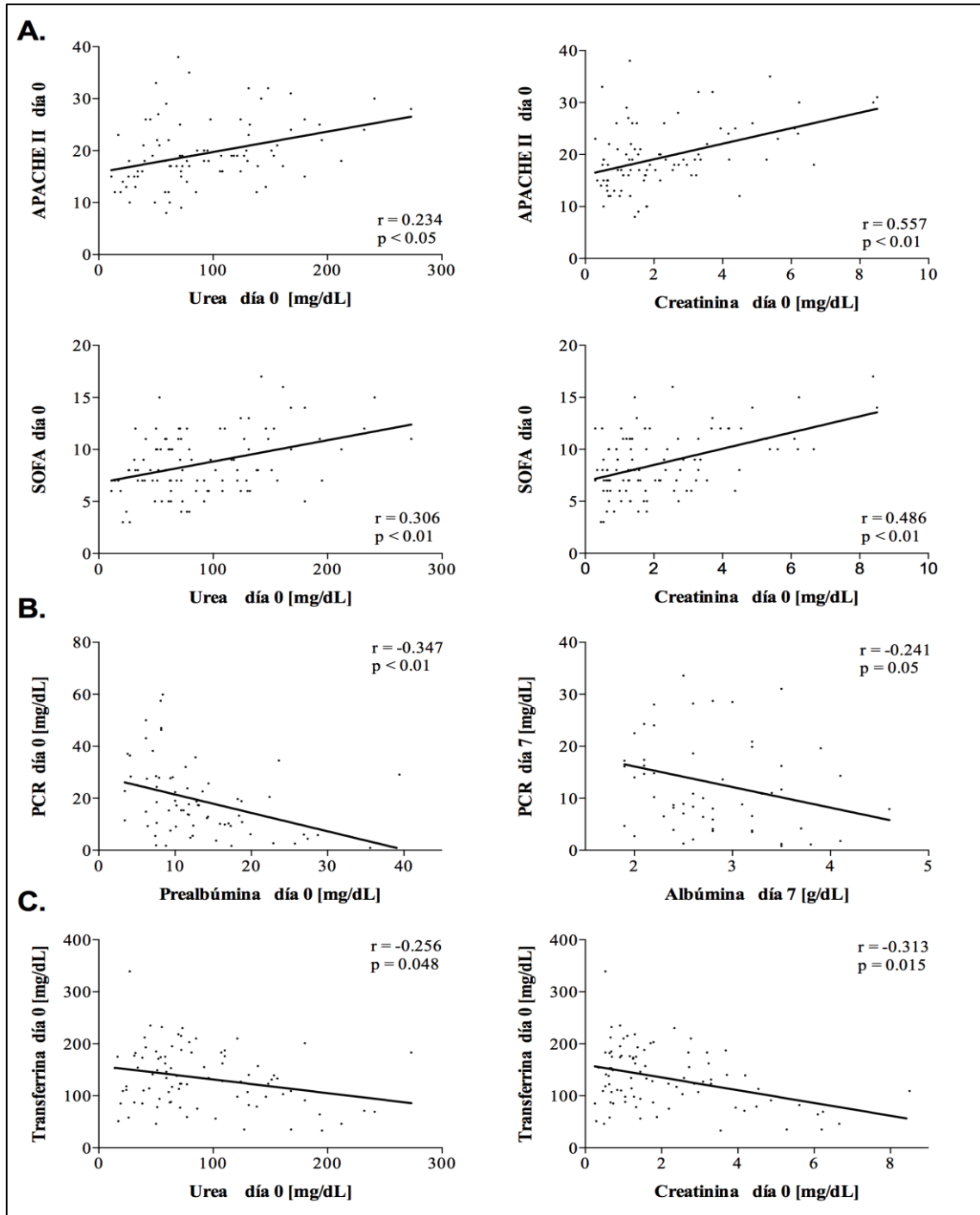
En la valoración de la inflamación se pueden tener en cuenta otros parámetros bioquímicos estudiados como el ácido úrico. Existen estudios como el de Fontaine y cols.<sup>319</sup>, que destacan las funciones proinflamatorias de este parámetro y destacan su acúmulo localizado en las articulaciones por un lado, y su liberación en células dañadas por el otro<sup>320,321</sup>. En nuestro estudio esta supuesta asociación no se observó entre la PCR y los niveles de ácido úrico, posiblemente debido al alto grado de inflamación que presentaron los pacientes.

### **5.3.2. Escalas de gravedad.**

Para evaluar la situación crítica, la utilización de las escalas APACHE y SOFA son esenciales para valorar la gravedad de los pacientes y predecir la mortalidad hospitalaria<sup>322,323</sup>. En referencia a esto, en nuestro estudio hemos encontrado correlaciones entre estas 2 escalas con varias variables, sobre todo al ingreso en UCI, coincidiendo con la situación aún no estabilizada del paciente. El análisis de correlación bivariada de Pearson, mostró una asociación positiva significativa de escalas APACHE y SOFA y los parámetros de función renal al ingreso: APACHE-urea ( $r = 0.23$ ,  $p < 0.05$ ); APACHE-creatinina ( $r = 0.55$ ,  $p < 0.01$ ); SOFA-urea, ( $r = 0.31$ ,  $p < 0.05$ ); SOFA-creatinina ( $r = 0.48$ ,  $p < 0.01$ ) (**Figura 13A**). Además, al ingreso en UCI se encontraron asociaciones significativas negativas entre las puntuaciones de gravedad y los marcadores nutricionales y de anemia: APACHE-transferrina ( $r = -0.27$ ;  $p < 0.05$ ) y APACHE-prealbúmina ( $r = -0.36$ ;  $p < 0.01$ ).

Por otra parte, cuando se analizó el biomarcador de inflamación PCR a lo largo de la estancia en UCI, se encontró una correlación significativa negativa con la albúmina ( $r = -0.24$ ,  $p < 0,05$ ), la prealbúmina ( $r = -0.27$ ,  $p < 0.05$ ) (**Figura 13B**) y la transferrina ( $r = -0.30$ ,  $p < 0.05$ ), indicando que una mayor gravedad o severidad del paciente en UCI, se encontraba asociada con unos niveles bajos de estos parámetros clínico-nutricionales.

Por último, es de destacar la asociación encontrada entre los productos de degradación proteica como la urea ( $r = -0.256$ ,  $p < 0.05$ ) y la creatinina ( $r = -0.313$ ,  $p < 0.05$ ), con las concentraciones séricas de transferrina al ingreso en UCI (**Figura 13C**), confirmando la situación hipercatabólica aguda de estos pacientes.



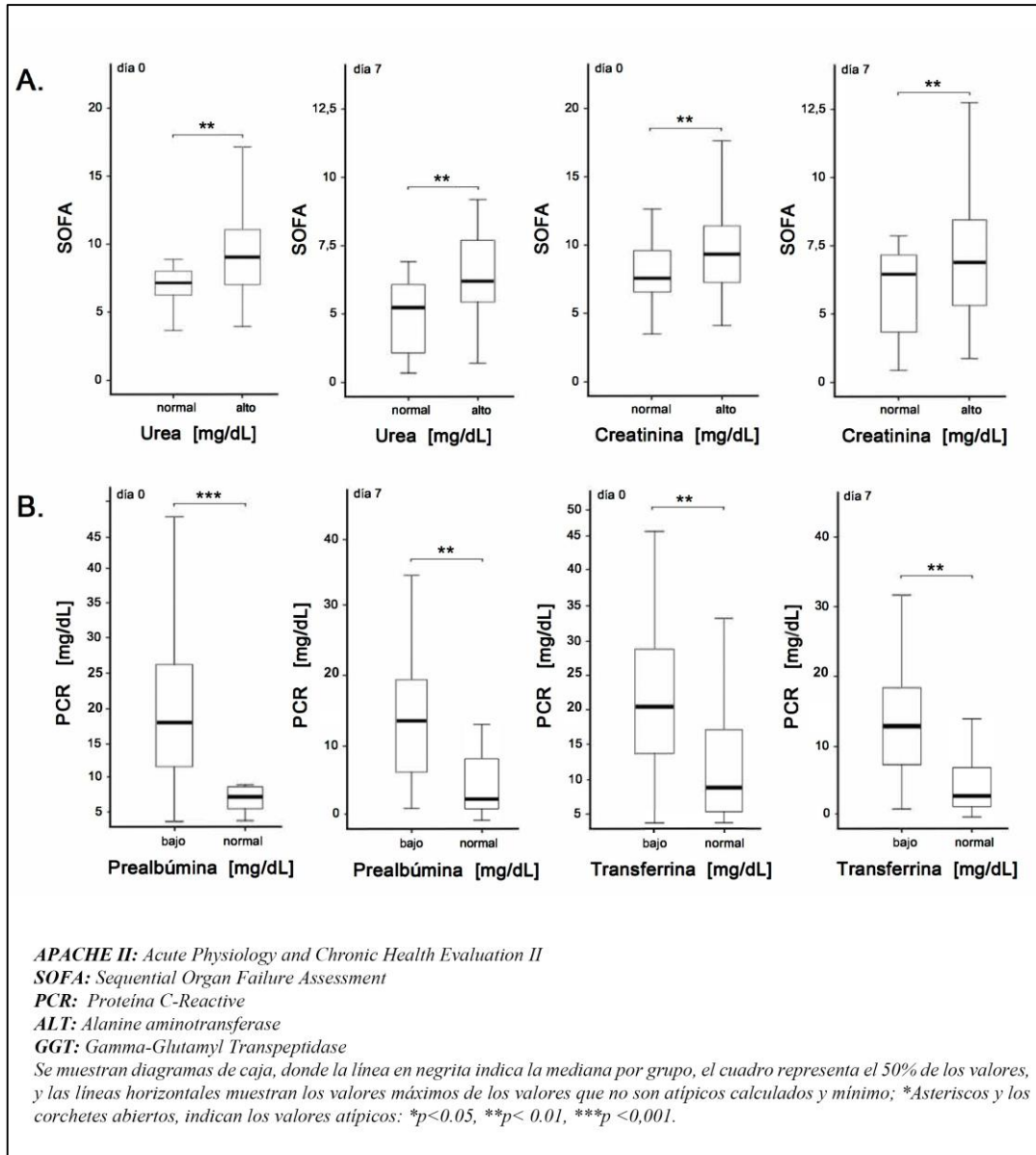
**Figura 13.** Asociación entre las concentraciones séricas de marcadores gravedad, inflamación y nutrición y los niveles séricos de diferentes parámetros de enfermedad crítica.  $r$  = Coeficiente de correlación de Pearson;  $p$  = Nivel de significación.

#### **5.4. Influencia de las escalas de gravedad en los diferentes parámetros proteicos y clínico-nutricionales.**

Con el fin de evaluar cómo la gravedad de los pacientes puede afectar a los parámetros proteicos y no proteicos, se analizó la relación entre los parámetros que se encuentran por encima y por debajo de los VR con las escalas gravedad APACHE y SOFA, tanto en la admisión como al 7º día de estancia en UCI.

La **Figura 14** muestra la respuesta según la alteración de los parámetros de función renal y los clínico-nutricionales en relación a la gravedad e inflamación del paciente crítico (**Figura 14A y B**). Observamos cómo unos niveles alterados de urea y creatinina, mostraron de manera significativa una mayor severidad al ingreso en UCI ( $p < 0.001$ , en ambos casos). De la misma manera, unos niveles bajos de prealbúmina y de transferrina, supusieron una mayor inflamación mostrando niveles mayores de PCR ( $p < 0.01$ ;  $p < 0.001$ ;  $p < 0.05$ , respectivamente).

Finalmente, respecto a las proteínas, teniendo en cuenta el estudio de seguimiento, la concentración sérica de proteínas totales y GGT fueron significativamente superiores en los 2 periodos de estudio ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$ , respectivamente). Sin embargo, los niveles de albúmina y de ALT en el día 7 fueron significativamente inferiores respecto a los valores obtenidos al ingreso en UCI ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ , respectivamente).



**Figura 14.** Evolución en la concentración de parámetros en suero de pacientes con niveles fuera de la normalidad.

La severidad de la degradación de proteínas puede conducir a una extensa pérdida de masa muscular<sup>324</sup>. Se ha observado que durante los primeros 10 días después de la admisión en UCI se producen pérdidas de hasta del 15-20% de la masa muscular, lo que afecta negativamente sobre el estado de salud. La pérdida de masa muscular es más pronunciada en los pacientes que sufren de SDMO que en los pacientes con insuficiencia orgánica única<sup>325</sup>. En otro estudio observacional en pacientes críticos,

Villet y cols.<sup>326</sup> observaron un balance energético negativo acumulado de >10.000 kcal/semana, asociándose a complicaciones, principalmente infecciosas.

### **5.5. Valoración del estado nutricional.**

En vista de las limitaciones de la valoración antropométrica en los pacientes ingresados en UCI, los biomarcadores clínico-nutricionales se utilizan para evaluar el grado de desnutrición de los pacientes en estado crítico.

La desnutrición proteico-energética antes y durante la hospitalización se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados<sup>327</sup>. En este estudio observacional prospectivo se evaluaron las concentraciones de proteínas y marcadores clínico-nutricionales en el momento de ingreso en UCI y al día 7.

Tanto la malnutrición, caracterizada por un estado nutricional comprometido desde el inicio<sup>328</sup>, como al hipercatabolismo proteico, se encontró que eran una situación común en pacientes ingresados durante la primera semana estudiada en nuestro caso<sup>311</sup>. En nuestro estudio, un alto porcentaje de pacientes presentan valores por debajo de la referencia para marcadores nutricionales tales como la albúmina (71.3%) o la prealbúmina (84.3%), los lípidos tales como los triglicéridos (6%) o el colesterol total (51%), así como los marcadores de anemia y el metabolismo del hierro, como la transferrina (69%) y el hierro sérico (87.3%). En 2015, un estudio de Badjatia y cols.<sup>329</sup>, durante 2 semanas después de una lesión neurológica, identificaron otros factores nutricionales y no nutricionales que influyeron en la respuesta metabólica y en el catabolismo de proteínas relacionadas con el desarrollo de infecciones hospitalarias. En estas condiciones de estrés, la alteración del metabolismo proteico se refleja por un aumento de la proteína de fase aguda, un aumento en la oxidación de AA y la pérdida de nitrógeno<sup>330</sup>. Diversos estudios han empleado las escalas de gravedad APACHE y SOFA con la finalidad de evaluar la situación clínica y predecir la mortalidad hospitalaria<sup>322,323</sup>.

Como ya se mencionó anteriormente, en nuestro estudio se han correlacionado estas escalas con los parámetros proteicos y clínico-nutricionales analizados, encontrando asociaciones significativas. Es evidente que el paciente necesita un control nutricional continuado para poder optimizar su cuidado durante la estancia en UCI<sup>331</sup>.

### **5.5.1. Proteínas: albúmina, prealbúmina y transferrina.**

El déficit de nutrientes (energía y proteínas principalmente), se asocia directamente con la mortalidad. Czapran y cols.<sup>332</sup> en su estudio observaron fuertes asociaciones entre el déficit de proteínas y la mortalidad. En otro estudio similar de Allingstrup y cols.<sup>333</sup> observaron que el déficit de proteínas se asoció con un peor pronóstico. En esta línea, además de la albúmina, tanto la prealbúmina como la transferrina jugaron un papel importante siendo unos de los parámetros más utilizados para evaluar el estado nutricional del paciente crítico.

En nuestro trabajo, los resultados evidencian el estado desnutrición del paciente crítico a su ingreso en UCI, donde la mayoría de los sujetos (84.3%) presentaron valores plasmáticos de prealbúmina por debajo de los VR y el 69% lo hacían a nivel de la transferrina. Sandoval y cols.<sup>334</sup> obtuvieron resultados similares relacionándolos directamente los niveles bajos de prealbúmina con el alto riesgo de desnutrición en el paciente grave confirmando nuestro resultados.

#### **5.5.1.1. Prealbúmina como predictor de gravedad en UCI.**

En comparación con el grupo de referencia de personas sanas, los pacientes críticamente enfermos muestran en todos los parámetros estudiados diferencias significativas que resultan de trastornos metabólicos de proteínas derivadas del SRIS observándose un empeoramiento general durante la estancia en UCI.

Actualmente, como biomarcador nutricional, la prealbúmina no está presente en la escala APACHE II como ítem para evaluar el estado de gravedad. En nuestro estudio no

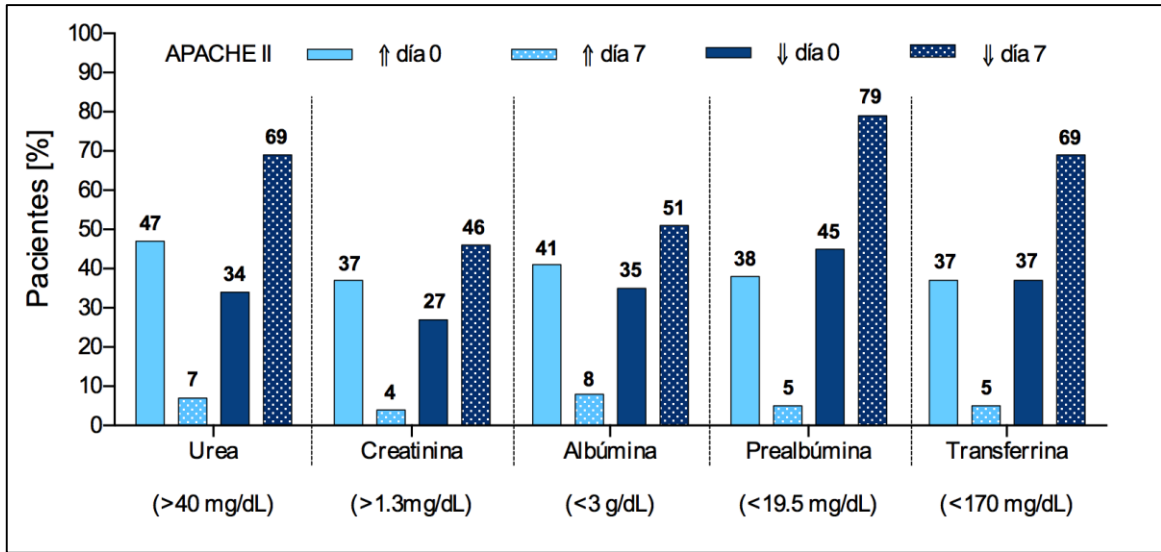


se observaron cambios durante la estancia en UCI en los niveles de prealbúmina, independientemente de la gravedad del paciente crítico medido por la escala APACHE II. Sin embargo, con el fin de identificar las relaciones de dependencia entre el APACHE II y los diferentes parámetros clínico-nutricionales durante la evolución en UCI, se realizó un análisis de contingencia para evaluar esta asociación. Los resultados completos obtenidos se reflejan en la **Tabla 32** y representados en la **Figura 15**.

**Tabla 32.** Análisis de contingencia entre la severidad del paciente crítico y la alteración de los parámetros relacionados con el metabolismo proteico al ingreso y al séptimo día de estancia en UCI.

Sujetos (%)	APACHE ALTO (>18 Mediana)		APACHE BAJO (<18 Mediana)		Valores de Referencia	Porcentaje de sujetos (%) <sup>1</sup>			
	Punto 0	Punto 7	Punto 0	Punto 7		N	Punto 0	N	Punto 7
Parámetros									
Urea > VR (mg/dL)	47%	7%	34%	69%	10-40	89	0/20/80	45	2.4/19.3/78.3
Creatinina > VR (mg/dL)	37%	4%	27%	46%	0.5-1.3	90	6.4/35.5/58.1	46	13.1/47.6/39.3
Albumina < VR (g/dL)	41%	8%	35%	51%	3-5	83	71.3/28.7/0	39	67.6/32.4/0
Prealbumina < VR (mg/dL)	38%	5%	45%	79%	19.5-35.8	76	84.3/13.5/2.2	38	77.3/18.2/4.5
Transferrina < VR (mg/dL)	37%	5%	37%	69%	170-370	71	69/31/0	39	72.5/27.5/0

<sup>1</sup> Porcentaje de sujetos con niveles bajos, normales o altos según los VR, respectivamente.



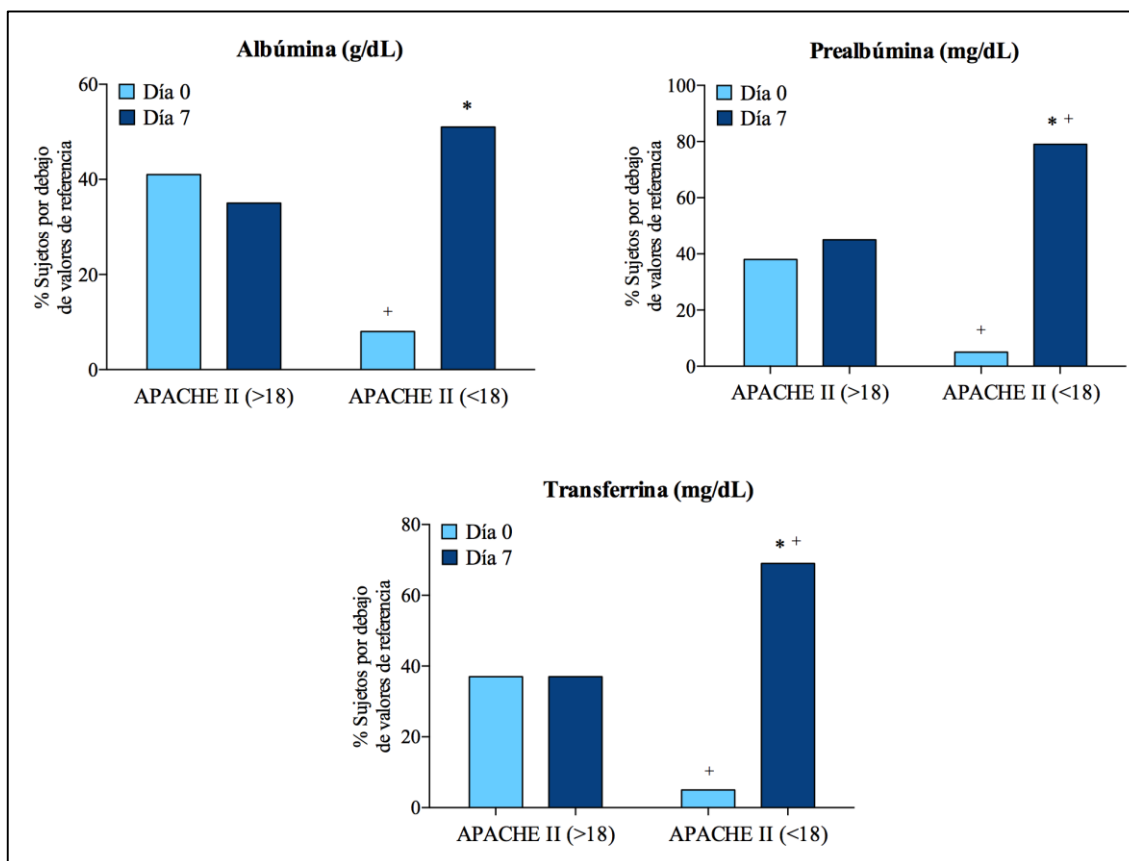
**Figura 15.** Representación gráfica de la tabla de contingencia (tabla 32) para determinar si existen asociaciones entre las escalas de gravedad y parámetros proteicos durante 7 días. Los valores de las escalas de APACHE II se dicotomizaron según la mediana (APACHE II <18 y  $\geq 18$ ). Las proteínas se dicotomizaron según los VR.

Al contrario de lo que cabría esperar, nuestros resultados muestran que el porcentaje de pacientes que con menor APACHE que presentan niveles de parámetros clínico nutricionales alterados (como prealbúmina, transferrina y albumina) aumenta durante su estancia en UCI, sin embargo, los que presentan mayor APACHE disminuyen en porcentaje a lo largo de la estancia.

En nuestro estudio la prealbúmina es el parámetro que mayor respuesta negativa ha demostrado en la evolución del paciente (**Figura 16**). El porcentaje de pacientes que empeoran, con menor APACHE, fue significativamente mayor a los que presentan un mayor APACHE.

Teniendo en cuenta que la prealbúmina no está incluida en esta escala como ítem, el APACHE no sería una forma óptima de medir la severidad real del estado del paciente según el estado nutricional. En este sentido, en un estudio reciente de Zhang y cols.<sup>335</sup>, obtuvieron resultados que muestran que el APACHE tiene valor predictivo

moderado y no completo para la mortalidad hospitalaria entre los adultos con lesión pulmonar aguda asociada a la sepsis.



**Figura 16.** Relación entre la gravedad de los pacientes críticamente enfermos representados como APACHE II y SOFA, y la alteración de parámetros clínico-nutricionales al ingreso y durante la estancia en UCI. Las escalas de APACHE II y SOFA se dicotomizaron según la mediana (APACHE II <18 y  $\geq 18$ ; SOFA <8,5 y  $\geq 8,5$ ). Tanto las proteínas como los parámetros clínicos nutricionales se dicotomizaron como VR. \* = Cambios estadísticamente significativos entre los días 0 vs el día 7; + = Cambios estadísticamente significativos entre el APACHE II (> 18) vs APACHE II (<18).

En conclusión, según los resultados, la escala APACHE II, podría ser herramienta más útil si se incluyen los niveles de prealbúmina. Esto aportaría una visión más realista de la gravedad del paciente, siendo la prealbúmina el parámetro que más respuesta muestra en nuestro estudio, y la evaluación de la gravedad del paciente de UCI sería

más eficaz en términos de sensibilidad y especificidad, sin perjuicio de la agilidad de la medición. En este sentido, un estudio de Gaudiani y cols.<sup>336</sup> publicado en 2014 apoya la idea. Esta fue la conclusión del trabajo publicado recientemente (2016) por nuestro equipo en la revista Nutrición Hospitalaria bajo el título: ***“Prognostic value of gravity by various visceral proteins in critically ill patients with SIRS during 7 days of stay”***.

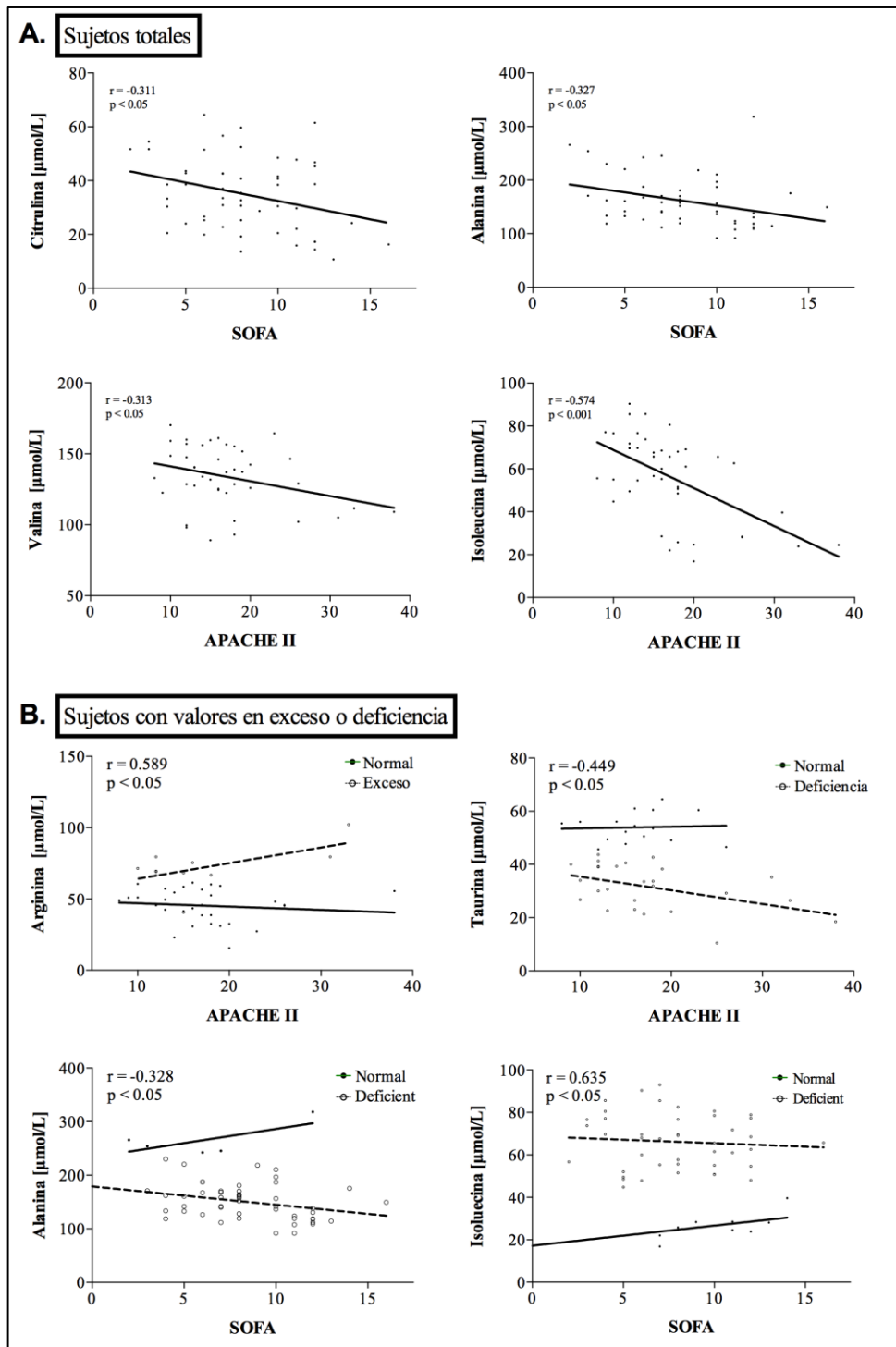
## 5.6. Aminoácidos.

Los AA, que generalmente provienen de la proteólisis como consecuencia de la degradación de las proteínas musculares, son transportados al hígado para ser utilizados en la síntesis de proteínas de fase aguda y otras destinadas a la reparación tisular. Este hecho hace que aumente la demanda de AA en estas situaciones de estrés metabólico e inflamación sistémica.

Según los resultados obtenidos en nuestros pacientes, las concentraciones plasmáticas medias de gran parte de los AA estuvieron por debajo de los VR. Tanto el equipo de trabajo de Druml y cols.<sup>261</sup> como el de Berger y cols.<sup>337</sup>, llegaron a la conclusión de que en pacientes críticos con sepsis o SRIS las concentraciones plasmáticas de la mayoría de los AA se reducen en gran medida. Estas conclusiones confirman los niveles bajos hallados en nuestros resultados en la mayoría de los AA analizados. Analizando de forma específica estos AA, se destaca el porcentaje alto de sujetos (>90%) con bajos niveles en Gln y Ala.

Por otra parte, en este trabajo se muestra que existe asociación significativa entre los niveles plasmáticos de AA y la gravedad de los pacientes al ingreso en UCI (**Figura 17**). Por un lado, las asociaciones entre el APACHE y la Arg ( $r=0.760$ ;  $p=0.011$ ), así como entre el SOFA y la Iso ( $r=0.635$ ;  $p=0.036$ ), y por otro lado entre APACHE y Tau ( $r=-0.450$ ;  $p=0.021$ ) y entre SOFA y Ala ( $r=-0.328$ ;  $p=0.020$ ). También, se encontró una relación inversa entre las puntuaciones de gravedad y los valores plasmáticos de AA (**Figura 17A**), que muestran que los pacientes con niveles bajos de AA presentan mayor puntuación APACHE o SOFA. Entonces, con el fin de evaluar la relación de cómo la

deficiencia afecta a la gravedad en el perfil de AA fueron estratificados según su estatus, normal, en exceso o en niveles bajos (**Figura 17B**).



**Figura 17.** Asociación entre las concentraciones séricas de marcadores de gravedad APACHE y SOFA y los niveles séricos de diferentes AA.  $r$  = Coeficiente de correlación de Pearson;  $p$  = Nivel de significación.

Estos resultados, que confirman el desequilibrio en el metabolismo de los AA en pacientes con SRIS estudiados, coincide con Hirose y cols.<sup>338</sup> que además de confirmar la alteración del equilibrio en el perfil de AA, encontraron una asociación significativa con la mortalidad en pacientes con sepsis ingresados en UCI.

Recientemente, los resultados de Su y cols.<sup>339</sup> manifestaron un cambio drástico en el espectro metabólico de los AA en pacientes con sepsis que se mantenían a medida que la enfermedad progresaba. De este estudio se destaca la disminución plasmática significativa encontrada en los AA azufrados Tau y Met. En nuestros resultados la Tau plasmática presentó una media por debajo de los VR en más del 60% de los sujetos y la Met en casi el 40%. En esta misma línea coincidimos con otro estudio<sup>338</sup>, donde existe una asociación significativa negativa entre el APACHE y la Tau, donde los niveles séricos de este AA disminuyen a medida que aumenta la gravedad de los pacientes.

Otros AA estudiados que muestran niveles bajos encontrados, son la Ala y la Gln que se presentan en un mayor porcentaje de pacientes. La Gln, que es un precursor de otros AA como la Cit y Arg, se ha demostrado que es un AA muy necesario para el paciente metabólicamente estresado como es el crítico, ya que sirve como combustible para las células inmunes y mejora la fagocitosis de neutrófilos<sup>340</sup>. Además, participa en la síntesis de proteínas musculares y muestra importantes propiedades farmacológicas, por lo que su disponibilidad insuficiente en el paciente recién ingresado en UCI lo convierte en un AA “condicionalmente esencial” en situaciones de estrés<sup>341</sup>.

Los AA de cadena ramificada como la Leu, I-Leu y Val, ha demostrado su capacidad para la reducción del catabolismo proteico muscular y la estimulación de la síntesis de otras proteínas<sup>342</sup>. La Leu e insulina comparten las vías comunes para la activación de la síntesis de proteínas y los modelos experimentales demuestran que la leucina estimula esta activación<sup>343,344</sup>. La investigación sobre el papel de la Leu en diferentes situaciones clínicas tiene implicaciones potenciales en el tratamiento de la pérdida de masa muscular en pacientes metabólicamente estresados<sup>87</sup>.

Cabe destacar que durante la respuesta de fase aguda, aumenta la demanda de AA como la Phy, Tyr y Trp. Esta demanda requiere la movilización de proteínas musculares (siempre que esta sea la única fuente de AA) en cantidades mayores que las de proteínas

de fase aguda (ricas en Tre, Ser y Asp)<sup>345</sup>. En un experimento en modelo de rata séptica, se observó un desgaste muscular y una mayor demanda de Cys, treonina (Thr), Ser y Asparagina (Asn)<sup>346</sup>. En esta misma línea, Mansoor y cols.<sup>347</sup> en un pequeño estudio (n=12) doble ciego de pacientes con trauma múltiple, afirmaron que la deficiencia en Cys, Thr, Ser y Asn no ayuda a la síntesis de proteínas musculares.

Por otro lado, un estudio en pacientes con endotoxemia e inflamación sistémica, se demostró que la L-Cit es necesaria para mejorar la microcirculación alterada así como para una óptima perfusión de órganos<sup>343</sup>.

Como consecuencia de las alteraciones descritas, podemos deducir que un desequilibrio proteico y aminoacídico generalizado en el paciente que ingresa en UCI podría conducir a mayores pérdidas de nutrientes esenciales y, por tanto, de MM que se asocian peores resultados en la morbimortalidad y en la evolución, siendo la manera más obvia de evitar esto un apoyo nutricional proteico adecuado durante su estancia.



## **Capítulo VI**

### ***Conclusiones del Estudio***



## **CONCLUSIONES DEL ESTUDIO.**

### **Respecto a las características generales de la muestra.**

#### **PRIMERA.**

Los pacientes mostraron alteraciones de la mayoría de los parámetros clínico-nutricionales analizados respecto a la población sana de referencia, lo que confirma la situación aguda hipercatabólica aguda en la que se encuentran, mostrando al ingreso en UCI un estado de desnutrición de un 15.8% según albúmina, un 29.3% en prealbúmina y un 30% en transferrina, que empeoran en un 5.8%, un 8.3% y un 7.7%, respectivamente, al final de la estancia.

### **Respecto a la valoración nutricional.**

#### **SEGUNDA.**

El aporte de energía y macronutrientes en la población crítica es significativamente inferior en comparación con el grupo referencia, llegando a situarse en el 46% y 31% respecto a las CDR de proteínas y carbohidratos, respectivamente.

### **Respecto al perfil proteico y su relación con la gravedad.**

#### **TERCERA.**

El estatus de albúmina, prealbúmina y transferrina, se situó por debajo de los niveles referencia al inicio en más de  $\frac{3}{4}$  partes de los pacientes críticos estudiados, y casi la totalidad de estos pacientes lo hicieron a los 7 días de estancia en UCI, lo que demuestra un desequilibrio del perfil proteico que si se mantiene agravará la morbimortalidad y complicará la evolución del paciente en UCI.

#### **CUARTA.**

Al ingreso en UCI, cerca de la mitad de los pacientes que muestran parámetros proteicos alterados, presentaron mayor gravedad, evolucionando de manera positiva significativa durante su estancia en UCI.

#### **QUINTA.**

Respecto al marcador de inflamación PCR, en nuestros resultados observamos que las concentraciones séricas altas están asociadas a bajos niveles de prealbúmina y transferrina tanto al inicio como el final de la estancia en UCI ( $p < 0.01$ ), lo que demuestra que esta proteína podría actuar como biomarcador de situación de desnutrición en el paciente crítico.

#### **SEXTA.**

En cuanto al análisis multivariante, el nivel bajo de prealbúmina demuestra ser un buen predictor de severidad crítica, lo que, junto a la asociación negativa encontrada entre la gravedad y los niveles de prealbúmina, apoya la idea de incluir a este biomarcador nutricional como ítem dentro de la escala de gravedad APACHE II.

#### **Respecto al perfil aminoacídico.**

#### **SÉPTIMA.**

Según los resultados obtenidos en nuestros pacientes, las concentraciones plasmáticas medias de la mayoría de los AA se mostraron por debajo de los valores referencia, observándose que los que tenía un estado deficiente de Tau, Iso y Val se correlacionaban significativamente con valores altos de APACHE, mientras que los

pacientes que mostraban niveles bajos de Cit y Ala se asociaron con altos valores de SOFA, estando todos estos AA implicados en procesos inflamatorios y de desnutrición.

## **CONCLUSIÓN FINAL.**

Nuestros resultados indican que los pacientes críticos con SRIS estudiados presentan un estado hipercatabólico agudo y un grado elevado de estrés que conlleva a una degradación acelerada de proteínas desde el inicio de su estancia en UCI.

Esta situación es susceptible de empeorar si no se corrige, pudiendo alterar diferentes sistemas clave como el inflamatorio, el antioxidante y el inmunológico y derivar en una DMO y la muerte del paciente.

Como consecuencia de todo ello se concluye que es necesario el diseño y aplicación de protocolos de intervención individualizados que incluyan una monitorización continuada y ágil del perfil proteico de cada paciente, elaborando un SN personalizado ajustado que se adapte a los profundos cambios metabólicos, siendo esencial el balance nitrogenado y cubrir energía y nutrientes esenciales con el objetivo de no empeorar la morbimortalidad y la evolución de los enfermos en situación crítica.



## **Chapitre VI**

### ***Conclusions de l'étude***





## **CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE.**

### **Concernant les caractéristiques générales de l'échantillon.**

#### **PREMIÈRE.**

Les patients ont présenté des changements dans la plupart de leurs paramètres cliniques et nutritionnels analysés en comparaison avec les sujets sains. Ceci confirme l'état hypercatabolique critique dans lequel ils se trouvent, puisqu'ils présentaient au début un état de dénutrition de 15,8 % pour l'albumine, 29,3 % pour la préalbumine et 30 % pour la transferrine. Ces valeurs empiraient entre le début et la fin de l'hospitalisation, augmentant respectivement de 5,8 %, 8,3 % et 7,7 %.

### **Concernant l'évaluation nutritionnelle.**

#### **DEUXIÈME.**

L'apport en énergie et macronutriments est considérablement plus faible chez les sujets dans un état critique que chez les sujets référence (jusqu'à 46 % pour le CDR de protéines et 31 % pour les glucides).

### **Concernant le profil protéique et sa relation avec la gravité.**

#### **TROISIÈME.**

L'apport d'albumine, préalbumine et transferrine était plus bas chez 75 % des patients dans un état critique étudiés en comparaison avec celui des sujets référence. C'était le cas de pratiquement la totalité de ces patients au bout de 7 jours d'hospitalisation. Ceci montre un déséquilibre du profil protéique qui, s'il se maintient, aggravera la morbidité et la mortalité et compliquera l'évolution du patient en USI.

#### **QUATRIÈME.**

Au moment de l'admission dans l'USI, presque la moitié des patients qui montrent des paramètres protéiques altérés présentent un degré de gravité plus important et évoluent très positivement pendant leur hospitalisation en USI.

#### **CINQUIÈME.**

Concernant le paramètre d'inflammation PCR, nos résultats montrent qu'une haute concentration sérique est associée à des niveaux bas de préalbumine et transferrine au début et à la fin du séjour en USI ( $p < 0,01$ ). Ceci montre que cette protéine peut faire fonction de biomarqueur pour une situation de malnutrition chez un patient dans un état critique.

#### **SIXIÈME.**

Concernant l'analyse à plusieurs variantes, le niveau bas de préalbumine s'avère utile pour prédire une sévérité critique. En combinaison avec l'association négative trouvée entre la gravité et les niveaux de préalbumine, ceci soutient l'idée d'inclure ce biomarqueur nutritionnel comme élément dans l'échelle de gravité APACHE II.

#### **Concernant le profil des acides aminés**

#### **SEPTIÈME.**

D'après les résultats obtenus chez nos patients, les concentrations plasmatiques moyennes de la plupart des acides aminés étaient en-dessous des valeurs référence. On a observé que les patients qui avaient des déficiences de Tau, Iso et Val avaient des valeurs APACHE élevées, tandis que les patients qui montraient de faibles niveaux de

citrulline et d'alanine ont été associés à des valeurs élevées de SOFA, tous ces acides aminés étant impliqués dans le processus d'inflammation et dénutrition.

## **CONCLUSION FINALE.**

Nos résultats montrent que les patients étudiés dans un état critique avec Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique présentent un état hypercatabolique grave et un degré élevé de stress, ce qui provoque une rapide dégradation des protéines dès le début du séjour en USI.

Cette situation peut s'empirer si elle n'est pas corrigée, et elle peut altérer différents systèmes clés tel que les systèmes inflammatoire, antioxydant et immunitaire, ainsi qu'entraîner le dysfonctionnement de multiples organes et la mort du patient.

En conséquence, on peut déduire qu'il est nécessaire de concevoir et d'appliquer des protocoles d'intervention individualisés qui incluent un monitoring routinier, continu et rapide du profil protéique de chaque patient, en élaborant un support nutritionnel personnalisé qui puisse s'adapter aux profonds changements métaboliques. Il est essentiel de procéder au bilan azoté et de couvrir les besoins énergétiques et les nutriments essentiels, l'objectif étant de stabiliser la morbidité, la mortalité et l'évolution des malades dans un état critique.



## **Capítulo VII**

### ***Referencias Bibliográficas***



**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

1. Mataix J, et al.. Nutrición y alimentación humana. 2nd ed.: Ergon; 2009.
2. Sauberlich HE. Laboratory Tests for the Assessment of Nutritional Status. 2nd ed.; 1999.
3. Cardenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA, Nussbaum SR, Todres ID. Hypocalcemia in critically ill children. J Pediatr. 1989; 114: p. 946-51.
4. Broner CW, Stidham GL, Wetenkirchner DF, Tolley EA. Hypermagnesemia and hypocalcemia as predictors of high mortality in critically ill pediatric patients. Crit Care Med. 1990; 18: p. 921-28.
5. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW. Nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients: are we ready for evidence based clinical practice guidelines? Nut Clin Pract. 2014; 19(3): p. 193-200.
6. Sabiston D. Tratado de Patología Quirúrgica. Homeostasia: cambios corporales en traumatismos y cirugías. 13th ed. McGraw-Hill I, editor.; 1990.
7. Mora RJ. Soporte nutricional especial. 2002.
8. Quilla M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. J Injury. 2005; 36: p. 691-709.
9. Hasenboehler E, Williams A, Leinhase I, Morgan SJ, Smith WR, Moore EE, et al. Metabolic changes after polytrauma: an imperative for early nutritional support. World journal of emergency surgery. 2006; 1(1).
10. Weissman C. The metabolic response to stress: An overview and update. Anesthesiology. 1990; 73(2): p. 308-27.
11. Gil A. Tratado de Nutrición. 2012; Tomo I.
12. Baltimore , Berk D, Darnell A, Lodish J, et al.. In Biología celular y molecular. 4th ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2002.
13. Boyer R. Conceptos en bioquímica México: International Thomson Editores.
14. Villegas-García JA, Zamora-Navarro S. Necesidades nutricionales en deportistas. Archivos de medicina del deporte. 1991; 8(30).
15. Report of a Joint FAO/WHO/UNU expert consultation. WHO energy and protein requirements. World Health Organization. 1985.

16. Wendt L. Die Eiweibspeicher-Krankheiten: Proteothesaurismosen. Haug. 2010.
17. Robles G. Nutrición en el paciente críticamente enfermo. 1st ed.: Mc Graw Hill; 1996.
18. Cervera P, Claper J, Rigolfas R. Alimentación y dietoterapia. 2nd ed. España: Mc Graw Hill; 1993.
19. Carlson T. Datos de laboratorio en la valoración nutricional. In Mahan L, Escott-Stump SE, editors. Nutrición de Krause. 10th ed.; 2002. p. 414-33.
20. Dubos R. Mirage of health utopias progress and biological change. 1987.
21. Serrano-González MI. La educación para la salud del siglo XXI. 2nd ed.; 2002.
22. Farreras , Rozman. Medicina interna. 14th ed.; 2000.
23. Sobotka L. Basics in clinical nutrition. 3rd ed.; 2004.
24. Adhikari N. Nutrition for critically ill patients. Critical Care. 2005;; p. 9:E10.
25. Domínguez-Perera MA. Algunas consideraciones bioéticas en el paciente crítico. Rev Cub Med Int Emerg. 2003; 2: p. 84-92.
26. García-de Lorenzo , Mateos A, Acosta-Escribano J, Bonet Saris A. Nutrición artificial en el paciente politraumatizado. Nutr Hosp. 2005; XX(Supl. 2): p. 47-50.
27. Nil L, Pemann M, Kiegler G. Apoyo nutricional en el paciente grave México; 2007.
28. Wlodzimirow K, Abu-Hanna A. The utility of the SOFA score for predicting mortality in critically ill cirrhotic patients receiving liver transplantation. Crit Care. 2013; 17(2): p. 426.
29. Stove S, Welte T, et al.. Circulating Complement Proteins in Patients with Sepsis or Systemic Inflammatory Response Syndrome. Clin Diagn Lab Immunol. 1996; 3(3): p. 175-83.
30. Ceriani R, Masón M, Borbone F, Gandini S, Solinas C, Susini G, et al. Application of the Sequential Organ Failure Assessment. Score to Cardiac Surgical Patients Chest. 2003; 123: p. 1229-39.
31. Garcia de Lorenzo A, et al.. Scores pronósticos y criterios en el pacienye critico. 2nd ed.: Ergon; 2006.



32. Mouly J, del Amo AN. Actualización en el Síndrome Inflamatorio de Respuesta sistémica. .
33. Arteaga A, Maiz A, Velasco N. Manual de Nutrición Clínica del Adulto. Escue de Med Uni Cat de Chile. 1994.
34. Kecskes C. Soporte nutricional en el paciente traumatizado. In Ceraso D, editor.. Buenos Aires: Panamericana; 2007. p. 1039-44.
35. Muszynski JA, Thakkar R, Hall MW. Inflammation and innate immune function in critical illness. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28(3): p. 267-73.
36. Mira JC, Gentile LF, Mathias BJ, Efron PA, Brakenridge SC, Mohr AM, et al. Sepsis Pathophysiology, Chronic Critical Illness, and Persistent Inflammation-Immunosuppression and Catabolism Syndrome. *Crit Care Med*. 2016.
37. Stehle P, Kuhn KS. Glutamine: An Obligatory Parenteral Nutrition Substrate in Critical Care Therapy. *Biomed Res Int*. 2015.
38. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Me*. 1996; 24: p. 163-72.
39. Stahel PF, Smith WR, Moore EE. Role of biological modifiers regulating the immune reponse after trauma. 2007; 38.
40. Maiz A. Soporte nutricional y metabólico; 2005.
41. Bursztein S, Elwyn DH, Askanazi J, Kinney JM. Energy metabolism, indirect calorimetry, and nutrition. Baltimore: Williams & Wilkins. 1989.
42. Biolo G, Fleming RY, Maggi SP, Nguyen TT, Herndon DN, Wolfe RR. Inverse regulation of protein turnover and amino acid transport in skeletal muscle of hypercatabolic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(7): p. 3378-84.
43. Tashiro T, Mashima T, Yamamori H, Horibe K, Nishizawa M, Okui K. Alteration of whole-body protein kinetics according to severity of surgical trauma in patients receiving total parenteral nutrition. *J Parenteral Enteral Nutr*. 1991; 15(2): p. 169-72.
44. Caironi P, Langer T, Gattinoni L. Albumin in critically ill patients: the ideal colloid? *Curr Opin Crit Care*. 2015; 21(4): p. 302-8.

45. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial.* 2004; 17(6): p. 432-7.
46. Thomas BP, Gilbert RP. Debate: Albumin administration should be avoided in the critically ill. *Crit Care.* 2000; 4(3): p. 151-55.
47. Burl R, George K. Serum Albumin: Relationship to Inflammation and Nutrition. *Seminars in Dialysis.* 2004; 17(6): p. 432-37.
48. Kritmetapak K, Peerapornratana S, Srisawat N, Somlaw N, Lakananurak N, Dissayabutra T, et al. The Impact of Macro-and Micronutrients on Predicting Outcomes of Critically Ill Patients Requiring Continuous Renal Replacement Therapy. *PLoS One.* 2016; 11(6).
49. Frederick KB, Thomas R. Prealbumin: A Marker for Nutritional Evaluation. *Am Fam Physician.* 2002; 65(8): p. 1575-8.
50. Germano Borges de Oliveira Nascimento R, Negrao-Nogaura RJ. PROTEIN NEEDS OF CRITICALLY ILLPATIENTS RECEIVING PARENTERAL NUTRITION. *Nutr Hosp.* 2015; 32(1): p. 250-5.
51. Heidegger CP, Berger MM, Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *The Lancet.* 2013; 381(9864): p. 385-93.
52. Preiser JC, van Zanten AR, Berger MM, Biolo G, Casaer MP, et al.. Metabolic and nutritional support of critically ill patients: consensus and controversies. *Crit Care.* 2015; 19(1).
53. Cuesta JM, Singer M. The stress response and critical illness. *Crit Care Med.* 2012; 40(12): p. 3283-9.
54. Caccialanza R, Palladini G, Klersy C, et al.. Serum prealbumin: an independent marker of short-term energy intake in the presence of multiple-organ disease involvement. *Nutrition.* 2013; 29(3): p. 580-2.
55. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW. Nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients: are we ready for evidence based clinical practice guidelines? *Nut Clin Pract.* 2004; 19(3): p. 193-200.

56. Bobbio-Pallavicini F, Verde G, Spiriano P, Losi R, Bosatra MG, Braschi A, et al. Body iron status in critically ill patients: significance of serum ferritin. *Intensive Care Med.* 1989; 15(3): p. 171-8.
57. Hambidge M. Biomarkers of trace mineral intake and status. *J Nutr.* 2005; 133: p. 948-55.
58. Ortega D, Sakr Y. Causes of Anemia in Critically Ill Patients. *Transfusion in the Intensive Care Unit.* Springer International Publishing. 2015;; p. 5-12.
59. Lasocki S, Gaillard T, Rineau E. Diagnosis and prevalence of iron deficiency in the critically ill. *Crit Care.* 2015;; p. 341-49.
60. Hillman RS. Iron deficiency and other hypoproliferative anemias. In *Harrison's Principles of Internal Medicine.* New York: McGraw-Hill; 1998. p. 638-45.
61. Tacke F, Nuraldeen R, Koch A, Strathmann K, Hutschenreuter G, Trautwein C, et al. Iron Parameters Determine the Prognosis of Critically Ill Patients. *Crit Care Med.* 2016; 44(6): p. 1049-58.
62. Piagnerelli M, Cotton F, Herpain A, Rapotec A, Chatti R, et al.. Time course of iron metabolism in critically ill patients. *Act Clin Bel.* 2014; 68: p. 22-7.
63. Bennett TD, Hayward KN, Farris RW, Ringold S, Wallace CA, Brogan TV. Very high serum ferritin levels are associated with increased mortality and critical care in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2011; 12(6): p. e233-6.
64. Castillo L, Carcillo J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. *Pediatr Crit Care Med.* 2009; 10: p. 387-92.
65. Prieto J, Yuste J. *Balcells. La clínica y el laboratorio.* Elsevier. 2015.
66. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure.* 1999; 15: p. 169-77.
67. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003; 111: p. 1805-12.

68. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. *Egyptian Heart Journal*. 2015; 67(2): p. 89-97.
69. Faraj M, Salem N. C-Reactive Protein. In *Blood Cell - An Overview of Studies in Hematology*.; 2012.
70. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol*. 2001; 38: p. 189-97.
71. Fransen EJ, Maessen JG, Elenbaas TW, van Aarnhem EE, van Dieijen-Visser MP. Increased preoperative C-reactive protein plasma levels as a risk factor for postoperative infections after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 1999; 67: p. 134-8.
72. Makela JT, Eila H, Kiviniemi H, Laurila J, Laitinen S. Computed tomography severity index and C-reactive protein values predicting mortality in emergency and intensive care units for patients with severe acute pancreatitis. *Am J Surg*. 2007; 194: p. 30-4.
73. de Beaux AC, Goldie AS, Carter DC, Fearon KC. Serum concentrations of inflammatory mediators related to organ failure in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1996; 83: p. 349-53.
74. Karamarkovic A, Radekovic D, Milic N, et al.. Protein C as an early marker of severe septic complications in diffuse secondary peritonitis. *World J Surg*. 2005; 29: p. 759-65.
75. Best LG, Zhang Y, Lee ET, Yeh JL. C-reactive protein as a predictor of cardiovascular risk in a population with a high prevalence of diabetes: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2005; 112: p. 1289-95.
76. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: p. 1387-97.
77. Wong VK, Malik HZ, Hamady ZZ, Al-Mukhtar A, Gomez D, Prasad K, et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis following curative resection for colorectal liver metastases. *Br J Cancer*. 2007; 96: p. 222-5.

78. Nunes BK, Lacerda RA, Jardim JM. Systematic review and meta-analysis of the predictive value of C-reactive protein in postoperative infections. *Rev Esc Enferm USP*. 2011; 45: p. 1488-94.
79. Takahashi W, Nakada TA, Yazaki M, Oda S. Interleukin-6 Levels Act as a Diagnostic Marker for Infection and a Prognostic Marker in Patients with Organ Dysfunction in Intensive Care Units. *Shock*. 2016; 46(3): p. 254-60.
80. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013; 13(5): p. 426-35.
81. Makoto W, et al.. Consequences of low plasma histidine in chronic kidney disease patients: associations with inflammation, oxidative stress, and mortality. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87(6): p. 1860-6.
82. Young VR, Borgonha S. Nitrogen and amino acid requirements: the Massachusetts Institute of Technology amino acid requirement pattern. *J Nutr*. 2000; 130: p. 1841S.
83. Tessari P, Inchiostro S, Biolo G, et al.. Differential effects of hyperinsulinemia and hyperaminoacidemia on leucine-carbon metabolism in vivo. Evidence for distinct mechanisms in regulation of net amino acid deposition. *J Clin Invest*. 1987; 79: p. 1062-69.
84. Taskforce ASPENBoDatcG. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN*. 2002; 26: p. 95SA-96SA.
85. Biolo G, Tipton KD, Klein S, Wolfe RR. An abundant supply of amino acids enhances the metabolic effect of exercise on muscle protein. *Am J Phys*. 1997; 273: p. E122-E129.
86. Elke G, Wang M, Weiler N, Day AG, Heyland DK. Close to recommended caloric and protein intake by enteral nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: secondary analysis of a large international nutrition database. *Crit Care*. 2014; 18(1): p. R29.
87. Weijs PJ, Cynober L, DeLegge M, Kreyman G, Wernerman J, Wolfe RR. Proteins and amino acids are fundamental to optimal nutrition support in critically ill patients. *Crit Care*. 2014; 18(6).

88. Codner PA. Enteral nutrition in the critically ill patient. *Clin North Am.* 2012; 92: p. 1485-501.
89. Griffiths RD. Glutamine: the struggle for proof? *Crit Care Med.* 2011; 39(6): p. 1546-7.
90. Sandoval CP. Glutamine Supplementation for Critically Ill Adults: A summary of findings from the Cochrane Library with implications for critical care nursing. *Crit Care Nurse.* 2015; 35(6): p. 71-2.
91. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *Engl J Med.* 2013; 368: p. 1489-97.
92. Wernerman J. Glutamine supplementation to critically ill patients? *Crit Care.* 2014; 18.
93. Peng X, Wang SL. [Glutamine and immunonutrition for burnpatients]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2009; 25(5): p. 321-4.
94. Tao KM, Li XQ, Yang LQ, Yu WF, Lu ZJ, Sun YM, et al. Glutamine supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 9(9).
95. Stroster JA, Uranues S, Latifi R. Nutritional controversies in critical care: revisiting enteral glutamine during critical illness and injury. *Curr Opin Crit Care.* 2015; 21(6): p. 527-30.
96. Wang B, Wu G, Zhou Z, Dai Z, Sun Y, Ji Y, et al. Glutamine and intestinal barrier function. *Amino Acids.* 2015; 47(10): p. 2143-54.
97. Kim H. Glutamine as an immunonutrient. *Yonsei Med J.* 2011; 52: p. 892-7.
98. Ziegler TR, Ogden LG, Singleton KD, Luo M, Fernández-Estivariz C, Griffith DP, et al. Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2005; 31(8): p. 1079-86.
99. Coeffier M, Déchelotte P. The Role of Glutamine in Intensive Care Unit Patients: Mechanisms of Action and Clinical Outcome. *Nutr Rev.* 2005; 63(2): p. 65-9.
100. Eroglu A. The effect of intravenous alanyl-glutamine supplementation on plasma glutathione levels in intensive care unit trauma patients receiving enteral nutrition: the results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2009; 109(2): p. 502-5.

101. Cruzat VF, Pantaleao LC, Donato JJ, de Bittencourt PJ, Tirapegui J. Oral supplementations with free and dipeptide forms of L-glutamine in endotoxemic mice: effects on muscle glutamine-glutathione axis and heat shock proteins. *J Nutr Biochem.* 2014; 25(3): p. 345-52.
102. Santos AC, Correia CA, de Oliveira DC, Nogueira-Pedro A, Borelli P, Fock RA. Intravenous Glutamine Administration Modulates TNF- $\alpha$ /IL-10 Ratio and Attenuates NF $\kappa$ B Phosphorylation in a Protein Malnutrition Model. *Inflammation.* 2016.
103. Ñamendys-Silva SA, Hernández-Garay M, Rivero-Sigarroa E, Domínguez-Cherit G. Glucose control in critically ill patients with severe sepsis. *Arch Surg.* 2010; 145(12): p. 1213-4.
104. Yoneyama S, Terashima H, Yamaguchi R, Tadano S, Ohkohchi N. The negative impact of insulin therapy for acute hyperglycemia secondary to glucose load on plasma amino acid profiles in a rat model of sepsis. *Eur Surg Res.* 2015; 54(1-2): p. 34-43.
105. Costa BP, Martins P, Veríssimo C, Simoes M, Tomé M, Grazina M, et al. Arginemia and plasma arginine bioavailability - predictive factors of mortality in the severe trauma patients? *Nutr Metab (Lond).* 2016; 13(1).
106. Patel JJ, Miller KR, Rosenthal C, Rosenthal MD. When Is It Appropriate to Use Arginine in Critical Illness? *Nutr Clin Pract.* 2016; 31(4): p. 438-44.
107. Mattick JS, Kamisoglu K, Ierapetritou MG, Androulakis IP, Berthiaume F. Branched-chain amino acid supplementation: impact on signaling and relevance to critical illness. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2013; 5(4): p. 449-60.
108. Luiking YC, Poeza M, Dejong CH, Ramsay G, Deutz NE. Sepsis: An arginine deficiency state? *Crit Care Med.* 2004; 32: p. 2134.
109. Latifi R. Nutritional therapy in critically ill and injured patients. *The Surgical clinics of North America.* 2011; 91: p. 579.
110. Van de Poll MC, Ligthart-Melis GC, Boelens PG, Deutz NE, van Leeuwen PA, Dejong CH. Intestinal and hepatic metabolism of glutamine and citrulline in humans. *J Physiol.* 2007; 581: p. 819-27.

111. Dominguez JA, Coopersmith CM. Can we protect the gut in critical illness? The role of growth factors and other novel approaches. *Crit Care Clin.* 2010; 26: p. 549-65.
112. Piton G, Manzon C, Cypriani B, Carbonnel F, Capellier G. Acute intestinal failure in critically ill patients: is plasma citrulline the right marker? *Intensive Care Med.* 2011; 37(6): p. 911-7.
113. Pan L, Wang X, Li W, Li N, Li J. The intestinal fatty acid binding protein diagnosing gut dysfunction in acute pancreatitis: a pilot study. *Pancreas.* 2010; 39: p. 633-8.
114. Blasco-Alonso J, Sánchez-Yáñez P, Rosa-Camacho V, Camacho-Alonso , Yahyaoui-Macías R, Gil-Gómez R, et al. Citrulline and arginine kinetics and its value as a prognostic factor in pediatric critically ill patients. *An Pediatr.* 2015; 83(4): p. 257-63.
115. Hersch M, Scott JA, Izbicki G, McCormack D, Cepinkas G, Ostermann M, et al. Differential inducible nitric oxide synthase activity in circulating neutrophils vs. mononuclears of septic shock patients. *Intensive Care Med.* 2005; 31: p. 1132-5.
116. Kao CC, Bandi V, Guntupalli KK, Wu M, Castillo L, Jahoor F. Arginine, citrulline and nitric oxide metabolism in sepsis. *Clin Sci (Lond).* 2009; 117: p. 23-30.
117. Wandrag L, Brett SJ, de Frost G, Hickson M. Impact of supplementation with aminoacids or their metabolites on muscle wasting in patients with critical illness or other muscle wasting illness. *J Hum Nutr Diet.* 2015; 28(4): p. 313-30.
118. Lynch CJ, Adams SH. Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10(12): p. 723-36.
119. Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *Jama.* 1994; 271: p. 226-33.
120. Reddell L, Cotton BA. Antioxidants and micronutrient supplementation in trauma patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012; 15(2): p. 181-7.
121. Lawson CM, Miller KR, Smith VL, McClave SA. Appropriate Protein and Specific Amino Acid Delivery Can Improve Patient Outcome: Fact or Fantasy? *Curr Gastroenterol Rep.* 2011; 13(4): p. 380-7.



122. Laidlaw SA, Kopple JD. Newer concepts of indispensable amino acids. *Am J Clin Nutr.* 1987; 46: p. 593-605.
123. Beisel WR. Metabolic response to infection In. In Kinney JM. *Nutrition and Metabolism in Patient Care.* Philadelphia; 1988.
124. Haneke E, Baran R. Micronutrients for Hair and Nails. *Nutrition for healthy skin.* 2011; 2: p. 149-63.
125. Freund H, Ryan J. Amino acid derangements in patients with sepsis. *Am Surg.* 1978;: p. 423-29.
126. Rose C, Michalak A, Rao KV, Quack G, Kircheis G, Butterworth RF. L-ornithine-L-aspartate lowers plasma and cerebro-spinal fluid ammonia and prevents brain edema in rats with acute liver failure. *Hepatology.* 1999; 30: p. 636-40.
127. McConville P, McDermott E, McCormick PA, Callender ME, McDougall NI. Current concepts in the assessment and treatment of hepatic encephalopathy. *QJM.* 2010; 103: p. 9-16.
128. Haussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut.* 2008; 57: p. 1156-65.
129. Bai M, He C, Yin Z, Niu J, Wang Z, Qi X, et al. Randomised clinical trial: L-ornithine-L-aspartate reduces significantly the increase of venous ammonia concentration after TIPSS. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40(1): p. 63-71.
130. Gómez-Candela C, Martín-Peña G, de Cos Blanco AI, Iglesias-Rosado C, Castillo-Rabaneda R. Evaluación del estado nutricional en el paciente oncológico. *Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico;* 2004.
131. Ballabriga A, Carraswsa A. *Nutrición en la infancia y adolescencia. Valoración del estado nutricional;* 2005.
132. García-Álvarez ML, Arranz-Pérez I, Roldán-Sánchez MA, Velázquez-Coca C, Millán-Galante M, Bernal-Porcel P. Valoración del estado nutricional de los pacientes en nuestra unidad de hemodiálisis. Prevalencia de malnutrición. *Fresenius Medical Care.* 2004.
133. Hernández GJ, Rodríguez RW, Breijo PA, Sánchez CA. Estado nutricional de los pacientes atendidos en una unidad hospitalaria de cuidados críticos. *Rev Cubana*

- Aliment Nutr. 2007; 17(2): p. 129-35.
134. Carmuega E, Duran P. Valoración del Estado Nutricional en niños y adolescentes. Boletín CESNI. 2000.
  135. Passmore R, Nicol MM, Nayara Rao M. Manual sobre las necesidades nutricionales del hombre. FAO/OMS. 1975;(28): p. 74.
  136. de Miguel de Paz R. Valoración nutricional. In Tratato de enfermeria y Cuidados Criticos Pediatricos y Neonatales.; 2007.
  137. Martínez-Costa C, Pedrón-Giner C. Nutrición - Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría Valoración del estado nutricional; 2002.
  138. Taylor B, Krenitsky J. Nutrition in the Intensive Care Unit: Year in Review 2008–2009. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2010; 34(1): p. 21-31.
  139. Robert B. El Manual de Merck de Diagnóstico y terapéutica Dohme MS, editor.: Research Labor; 1980.
  140. Behara AS, et al. Nutrition Support in the Critically Ill: A Physician Survey. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2008; 32(2): p. 113-19.
  141. Martínez García P. Valoración del estado de nutrición en el paciente crítico. Hospital Universitario.
  142. Casanova Román M. Técnicas de valoración del estado nutricional. Voz pediátrica. 2003; 11(1): p. 26-35.
  143. Acosta Escribano J, Gómez-Telloy V, Ruiz Santana S. Valoración del estado nutricional en el paciente grave. Nutr Hosp. 2005; 10(Supl. 2): p. 5-8.
  144. Cañete EN, Sabio CV. Valoración del estado nutricional. 2001;: p. 1-28.
  145. Hebat A, Szurpik J, Rodríguez N, Lodo E, Niembro S, Kriskovich ME, et al. Evaluación del estado de nutrición en pacientes hospitalizados. Revista Nuestro Hospital. 1997;(3).
  146. Cousins RJ, Hempe JM. Cinc. In Ziegler EE, Filer LJ. Conocimientos actuales sobre nutrición. 7th ed. Whashington: OMS; 1991. p. 312-27.
  147. Villa EI, Navarro BI, Martín PA. Elementos traza. In Hernández M, Sastre A. Tratado de nutrición. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, S.A.; 1999. p. 229-47.
  148. Fidanza F. Nutritional status assessment Hall C, editor. London; 1991.

149. Gibson R. Principles of nutritional assessment Oxford (NY): Oxford University Press; 2005.
150. Cañete EN, Sabio CV. Valoración del estado nutricional. 2001; cap 1: p. 1-28.
151. Lara J, Siervo M, Bertoli S, Mather JC, Battezzati A, Ferraris A, et al. Accuracy of three novel predictive methods for measurements of fat mass in healthy older subjects. *Aging Clin Exp Res.* 2014; 26(3): p. 319-25.
152. Gómez AB. Evaluación del estado nutricional del adulto mediante antropometría. *Revista cubana de alimentación y nutrición.* 2002; 16(2): p. 146-52.
153. Planas-Vilá M, Pérez-Portabella C. Valoración del estado nutricional en el adulto y en el niño. In Gil A. *Tratado de Nutrición.* Madrid: Panamericana; 2010.
154. Alastrué A, Rull M, Camps I, et al.. Nuevas normas y consejos en la valoración de los parámetros antropométrico en nuestra población: índice adiposo muscular, índices ponderales y tablas de percentiles de los datos antropométricos útiles en una valoración nutricional. *Med Clin.* 1988; 91: p. 233-36.
155. De La Torre I. *Nutrición Enteral y Parenteral.* 2009.
156. Gottschlich MM, et al. *Core Curriculum en Apoyo Nutricional.* 2009.
157. American College of Sports Medicine , American Dietetic Association , Dietitians of Canada. Joint Position Statement: nutrition and athletic performance. American College of Sports Medicine, American Dietetic Association, and Dietitians of Canada. *Med Sci Sports Exerc.* 2000.
158. Janezic X, O'Conor C, Bazán N. Evaluación del estado nutricional. *Manual LAFyS de Nutrición y Deporte.* 2005; Cap 2.
159. Fletcher J. Giving nutrition support to critically ill adults. *Nurs Times.* 2015; 111(12): p. 12-6.
160. McCarthy MS, Phipps SC. Special nutrition challenges: current approach to acute kidney injury. *Nutr Clin Pract.* 2014; 29(1): p. 56-62.
161. Frankenfield DC, Ashcraft CM, Galván DA. Prediction of restingmetabolicrate in criticallyillpatients at the extremes of bodymassindex. *JPEN J Parenteral Enteral Nutr.* 2013; 37(3): p. 361-7.
162. Committe ABoDaSCASfPaEN. Definition of terms, style, and conventions used in

- ASPEN guidelines and standards. *Nutr Clin Pract.* 2005; 20: p. 281-85.
163. Mataix J. *Nutrición y alimentación humana.* 2007; vol I y II.
164. Gibney MJ, Elia M, Ljungqvist O, Dowsett J. *Nutrición clínica.* In Acibia , editor.; 2004.
165. Cooney RN, Frankenfield DC. Determining energy needs in critically ill patients: equations or indirect calorimeters. *Curr Opin Crit Care.* 2012.
166. Valero MA, Díez L, El Kadaoui n, Jiménez AE, Rodríguez H, León M. [Are the tools recommended by ASPEN y la ESPEN comparable for assessing the nutritional status?]. *Nutr Hosp.* 2005; 20(4): p. 259-67.
167. González MP, Hernández OO, Pérez AG, Zamora DG, Olite PL. *Evaluación nutricional del paciente crítico.* [www.monografias.com](http://www.monografias.com). .
168. Muguercia LH, Pérez DL, Pérez AH, Herrera ML, Duarte-Díaz M, Arias RE, et al. *Nutrición enteral vs. Nutrición parenteral en el paciente crítico.* *ACTA MEDICA.* 2003; 11(1): p. 26-37.
169. Jensen TG. Determination of nutritional status in critical care. *J Am Diet Assoc.* 1984; 84: p. 1345-48.
170. Manning-E MC, Shenking A. Nutritional assesment in the critically ill. *Crit Care Clin.* 1995; 11: p. 603-34.
171. Pinto-Fontanill JA, Carbajal AA, Martínez Á JR, García-Me JI, Negro JA, Aguirre MR. *La dieta equilibrada, prudente o saludable.* 2006.
172. Martínez JM. *Nutrición.* [www.monografias.com](http://www.monografias.com). .
173. Olivares M, Pizarro F, de Pablo S, Araya M, Uauy R. Iron, zinc and cooper: contents in common Chilean foods and daily intakes in Santiago, Chile. *Nutrition.* 2004; 20: p. 205-12.
174. Osendarp SJ, West CE, Black RE. The need for maternal zinc supplementation in developing countries: an unresolved issue. *J Nutr.* 2003; 133(3): p. 817S-27S.
175. Varela G, Moreiras O, Carbajal A, Campo M. *Encuestas de presupuestos familiares 1990- 1991: Estudio nacional de nutricional y alimentación 1991.* Instituto Nacional de Estadística. 1995.
176. Willett WC, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic

- analyses. *Am J Epidemiol.* 1986; 124: p. 17-27.
177. Serra-Majem L, Román B, Aranceta-Bartrina J. Alimentación y nutrición. Informe SESPAS. 2002.
178. Ministerio de Agricultura PyA. Consumo Alimentario en España 1990. Secretaria General Técnica. 1991; Tomo II.
179. Linder MC. Nutrición: aspectos bioquímicos, metabólicos y clínicos. EUNSA. 1988; 505.
180. Hamosh P, Hamosh M. Differences in composition of preterm and term weaning milk. Elsevier Science Publishers. 1988;: p. 129-41.
181. Elmadfa I, Aign W, Fritzsche C. Tablas de calorías, vitaminas y minerales. Manual integral. 1999.
182. Real Decreto 1138/90, de 14 de septiembre, por el que se aprueba la Reglamentación Técnico-Sanitaria para el abastecimiento y control de las aguas potables de consumo público. BOE. ;(226): p. 27488-97.
183. Council NR. Raciones Dietéticas Recomendadas. In Ediciones Consulta SA, editor.. Barcelona; 1991.
184. Dupin H, Hercberg S. Epidemiología de las malnutriciones calórico-proteicas en el niño pequeño y políticas de prevención. In Ediciones CEA SA, editor.. Madrid; 1998. p. 177-200.
185. Badia-Tahull MB, Cobo-Sacristán S, Leiva-Badosa E, Miquel-Zurita ME, Méndez-Cabalerio N, et al.. Use of Subjective Global Assessment, Patient-Generated Subjective Global Assessment and Nutritional Risk Screening 2002 to evaluate the nutritionalstatus of non-critically illpatients on parenteral nutrition. *Nutr Hosp.* 2014; 29(2): p. 411-9.
186. Menéndez AM, Weisstaub A, Montemerlo H, Alloatti S, Guidoni ME, Rusi F, et al. Relación entre las cantidades de cobre y zinc administradas a pacientes graves con nutrición parenteral total y los niveles de cobre y zinc en plasma y eritrocitos. *Nutr Hosp.* 2008; 23(4): p. 373-82.
187. Menéndez AM, Weisstaub A, Montemerlo H, Rusi F, Guidoni ME, Piñeiro A, et al. Contenido de zinc y cobre en los componentes individuales de las mezclas para

- fórmulas pediátricas de nutrición parenteral total. *Nutr Hosp.* 2007; 22(5): p. 545-51.
188. Masejo-Arizmendi A. *Nutrición Clínica y Dietética*. ISBN: 84-482-2579-1. .
189. J B. Valoración nutricional integral del paciente hospitalizado. *Nutritional Support in Critically Annals of surgery.* 1994; 220(5): p. 610-16.
190. Tejero IS. *Valoración del estado nutricional.* 2002.
191. Navarra CdlAdlud. *Resultados de la valoración nutricional de una población.* 2006;: p. 22-39.
192. Grant JP. *Nutritional Support in Critically. Annals of surgery.* 1994; 220(5): p. 610-16.
193. Webster NR, Galley HF. *Nutrition in the critically ill patient. Academic Unit of Anaesthesia and Intensive Care.* 2000;: p. 373-79.
194. García-Vila B, Grau T. *La nutrición enteral precoz en el enfermo grave.* *Nutr Hosp.* 2005; XX(2): p. 93-100.
195. Llubiá C. *Nutrición artificial en el paciente postquirúrgico.* 2001.
196. Miguel A. *Nutrición enteral y parenteral.* 2004.
197. Woien H. *Nutrition of the critically ill patient and effects of implementing a nutritional support algorithm in ICU Critical Care. Journal of Clinical Nursing.* 2006; 15: p. 168-77.
198. Gottschlich MM, et al.. *Core currículo en apoyo nutricional.* 2009.
199. Carvajal A. *Manual de nutrición. Anatomía humana; Nutrición y Dietética.* .
200. Guillén-Mayoraga D, Cálix-Peratto E. *Evaluación del estado nutricional de pacientes hospitalizados. Rev Med Post Unah.* 1999; 4(2).
201. Mesejo-Arizmendi A. *Nutrición Clínica y Dietética.* ISBN: 84-482-2579-1. .
202. Guisan F, et al.. *Manual de cuidados críticos postquirúrgicos. ARAN.* 2006.
203. A.S.P.E.N. Board of Directors. *Clinical Pathways and Algorithms for Delivery of Parenteral and Enteral Nutrition Support in Adults.* A.S.P.E.N. 1998.
204. Dejeas CC, Klaassen J. *Asistencia Nutricional.* 2001.
205. Leandro-M AV, Diez-G RW, Mônaco DV, Marqués-de Oliveira MR.

- Comparación del estado nutricional, consumo alimenticio y tiempo de hospitalización de pacientes de dos hospitales, uno público y otro privado. *Nutr Hosp.* 2006; 21(1).
206. Leandro-Mehri VA, Díez-García RW, Braga-de Aquino JL. Atención nutricional convencional (ANC) en pacientes quirúrgicos hospitalizados. *Nutr Hosp.* 2007; 22(4).
207. Nutrición Enteral SdFdHPdÁBi. 2004;(4): p. 1-22.
208. Rosa A, More L. Nutrición enteral, protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. 2002; cap 5: p. 333-42.
209. Ortega P, Martí E, Villabobos JL, de La Morena L, Llop J, Cardona D, et al. Farmacia Hospitalaria, terapéutica nutricional. 2002; cap 22: p. 1517-62.
210. Echeverri-de Pimientos S, Patiño JF, Vergara A, Carvajal CM, Castillo M. Guía para nutrición enteral. *Actual Enferm.* 2005; 8(1): p. 32-9.
211. Gómez CC, Iglesias RC, de Cos-Blanco AI. Manual de nutrición clínica. Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario LA PAZ. 2001.
212. Pérez-Rodrigo MA, Planas M. Nutrición desde principio SENPE, SEMER. 2008.
213. Solórzano-Sandoval N, Cáliz-Peraíto E. Evaluación del estado nutricional de pacientes hospitalizados en salas de medicina interna. *Rev Med Post Unah.* 2000; 5(2).
214. Committee ABoDaS. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Definition of terms, style, and conventions used in ASPEN guidelines and standards. *Nutr Clin Pract.* 2005; 20: p. 281-85.
215. Council NR. Raciones Dietéticas Recomendadas. In. Barcelona: Ediciones Consulta, S.A.; 1991.
216. Singer P, et al.. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition. *Intensive Care Clinical Nutrition.* 2009; 28: p. 387-400.
217. National Research Council. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Institute of Medicine/Food and Nutrition Board. National Academy Press. 2001.

218. García-de Lorenzo A, Álvarez J, Bermejo T, Gomis P, Piñeiro G. Micronutrientes en nutrición parenteral. BAXTER-SENPE. 2009.
219. Moreno-Villares JM, Gomis-Muñoz P. Nutrición parenteral Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. 2002; cap. 6: p. 343-51.
220. Santini MG. Zinc su uso parenteral Revisión 3: Biotecnoquímica C.A. 2002.
221. SENPE. Protocolos para la prescripción de nutrición parenteral y enteral. Documento 2-C-EP. 1998.
222. Arias J, Aller MA, Fernandez ME, Arias JI, Lorente L. Propedéutica quirúrgica. ISBN 84-954447-59-2. 2004.
223. Echeverri-de Pimiento S, Patiño JF, Vergara A, Carvajalo CM, Castillo M. Guía para nutrición parenteral. Actual Enferm. 2003; 6(3): p. 31-8.
224. Montejo JC, Zaragoza A, Lopez-Martínez J, Blesa AL, Celaya S, Conejero R, et al. Immunonutrition in Critically Ill Patients. JPEN J Parenteral Enteral Nutr. 2004; 28(192).
225. Griffiths RD. Is parenteral nutrition really that risky in the intensive care unit? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2004; 7(2): p. 175-81.
226. Nieves PdndHUVdl. 2009.
227. Xandri-Graupera JM. Valoración nutricional. Revista de enfermería. 2003.
228. Maret W. Metallothionein redox biology in the cytoprotective and cytotoxic functions of zinc. Experimental Gerontology. 2008; 43: p. 363-69.
229. Vanhorebeek I, Gunst J, Derde S, Derese I, Boussemaere M, Guiza M, et al. Insufficient activation of autophagy allows cellular damage to accumulate in critically ill patients. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96.
230. Casaer MP, Wilmer A, Hermans G, Wouters PJ, Mesotten D, Van den Berghe G. Role of disease and macronutrient dose in the randomized controlled EPaNIC trial: a post hoc analysis. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 187: p. 247-55.
231. Weijs PJ, Looijaard WG, Beishuizen A, Girbes AR, Oudemans-van Straaten HM. Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients. Crit Care. 2014; 18(6): p. 701.



232. Puthuchearry ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013; 310: p. 1591-600.
233. Zinc: papel en la inmunidad, el estrés oxidativo y la inflamación crónica. *Nutrilearning*. 2009.
234. (MAPA) MdAPyA. La alimentación en España. Dirección General de Alimentación. 2008.
235. Ibs KH, Rink L. Zinc-altered immune function. *J Nutr*. 2003; 133: p. 1452S-56S.
236. Sandstead H. Requirements and toxicity of essential trace elements, illustrated by zinc and Koper. *Am J Clin Nutr*. 1995; 61: p. 621S-4S.
237. Prieto M, Imboden R. Vitaminas y Minerales. <http://www.nutrinform.com.ar>.
238. Phillips GD, Garnys VP. Parenteral administration of trace elements to critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*. 1981; 9(3): p. 221-5.
239. Martínez JA. Nutrición y Recomendaciones Dietéticas. Fundamentos Teórico-Prácticos de Nutrición y Dietética. In. Pamplona: Ediciones EUNATE; 1996. p. 71-9.
240. Dietary reference intake. ISBN 0-309-072794. 2002.
241. Crouser E, Exline M, Knoell D, Wewers MD. Sepsis: links between pathogen sensing and organ damage. *Current Pharmaceutical Desingn*. ; 14: p. 1840-52.
242. Hurtado-Bredda FJ, Nin-Vaeza N, Rubbo-Amonini H. Estrés oxidativo y nitrosativo en la sepsis. *Med Intensiva*. 2005; 29(3): p. 159-65.
243. Delgado RM, Gómez CC, Cos-Blanco AI, Iglesias RC, Fernández-I MV, Castillo RR, et al. Evaluación nutricional en pacientes con gastrectomía total. *Nutr Hosp*. 2002; XVII(5): p. 236-39.
244. Ortega-F FJ, González-O FJ, Malpica-B AL. Soporte nutricional del paciente crítico: ¿a quién, cómo y cuándo? *Nutr Hosp*. ; XX(Supl. 2): p. 9-12.
245. Ábiles J, Lobo G, Pérez de la Cruz A, Rodríguez M, Aguayo E, et al.. Valoración de la ingesta de nutrientes y energía en paciente crítico bajo terapia nutricional enteral. *Nutr Hosp*. 2005; XX(2): p. 110-14.
246. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, et al.. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. ; p. 834-40.

247. Hehir DJ, Phelan DM. Nutrition in the critically ill. *Ir Med J.* 1992; 85(1): p. 25-8.
248. Reddell L, Cotton BA. Antioxidants and micronutrient supplementation in trauma patients. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care.* 2012; 15: p. 181.
249. Fanali G, di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Aspects Med.* 2012; 33(3): p. 209-90.
250. Margaron MP, Soni NC. Effects of albumin supplementation on microvascular permeability in septic patients. *J Appl Physiol.* 2002; 92: p. 2139-45.
251. García-Martínez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology.* 2013; 58(5): p. 1836-46.
252. Pulimood TB, Park GR. Debate: Albumin administration should be avoided in the critically ill. *Crit Care.* 2000; 4(3): p. 151-5.
253. Van Liedekerke BM, Nelis HJ, Kint JA, De Vanneste FW, Leenheer AP. Quality control of albumin solutions by size-exclusion high-performance liquid chromatography, isoelectric focusing, and two-dimensional immunoelectrophoresis. *J Pharm Sci.* 1991; 80: p. 11-6.
254. Doweiko JP, Nompleggi DJ. Use of albumin as a volume expander. *J Parent Ent Nutr.* 1991; 15: p. 484-87.
255. Goodwin CW, Dorethy J, Lam V, Pruitt BA. Randomized trial of efficacy of crystalloid and colloid resuscitation on hemodynamic response and lung water following thermal injury. *Ann Surg.* 1983; 197: p. 520-31.
256. Boldt K, Bruns OT, Gaponik N, Eychmüller A. Comparative examination of the stability of semiconductor quantum dots in various biochemical buffers. *J Phys Chem B.* 2006.
257. Gore DC, Dalton JM, Gehr TW. Colloid infusions reduce glomerular filtration in resuscitated burn victims. *J Trauma Injury Infect Crit Care.* 1996; 40: p. 356-60.
258. van de Watering LM, Hermans J, Houbiers JG, et al.. Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Circulation.* 1998; 97: p. 562-68.

259. Jorgensen KA, Stoffersen E. On the inhibitory effect of albumin on platelet aggregation. *Thromb Res.* 1980; 17: p. 13-8.
260. Reves JG, Newfield P, Smith LR. Influence of serum protein, serum albumin concentrations and dose on midazolam anaesthesia induction times. *Can Anaesth Soc J.* 1981; 28: p. 556-60.
261. Druml W, Heinzl G, Kleinberger G. Aminoacidkinetics in patients with sepsis. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73(5): p. 908-13.
262. Takala J. Regional contribution to hypermetabolism following trauma. *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism.* 1997; 11(4): p. 617-27.
263. Shaw JF, Wildboare M, Wolfe RR. Whole body protein kinetics in severely septic patients. The response to glucose infusion and total parenteral nutrition. *Ann Surg.* 1987; 205: p. 288-94.
264. Chiarla C, Siegel JH, Kidd S, et al.. Inhibition of post-traumatic septic proteolysis and ureagenesis and stimulation of hepatic acute-phase protein production by branched-chain amino acid TPN. *J Trauma.* 1988; 28: p. 1145-72.
265. Goulet O, DePotter S, Slas J, et al.. Leucine metabolism at graded amino acid intakes in children receiving parenteral nutrition. *Am J Physiol.* 1993; 265: p. E640-6.
266. Lawson CM, Miller KR, Smith VL, McClave SA. Appropriate Protein and Specific Amino Acid Delivery Can Improve Patient Outcome: Fact or Fantasy? *Current gastroenterology reports.* 2011;; p. 1-8.
267. Ortiz-Leyba C, Montejo-González JC, Vaquerizo-Alonso C. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE: septic patient. *Nutr Hosp.* 2011; 26(Suppl. 2): p. 67-71.
268. Roth E. Nonnutritive effects of glutamine. *Journal of Nutrition.* 2008; 138(10): p. 2025S-31S.
269. Curi R, Lagranha CJ, Doi SQ, et al.. Molecular mechanisms of glutamine action. *Diario de Fisiología Celular.* 2005; 204(2): p. 392-401.
270. Bergstrom J, Furst P, Noree LO. Intracellular free amino acid concentration in

- human muscle tissue. *Journal of Applied Physiology*. 1974; 36(6): p. 693-97.
271. Fürst P. Intracellular muscle free amino acids—their measurement and function. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1983; 42(3): p. 451-62.
272. Van Acker BA, von Meyenfeldt MF, van der Hulst RR, et al.. Glutamine: the pivot of our nitrogen economy? *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1999; 23: p. S45-S48.
273. Fürst P, Alteheld B, Stehle P. Why should a single nutrient-glutamine-improve outcome? *Clinical Nutrition Supplements*. 2004; 1(1): p. 3-15.
274. John P, Grant MD. Nutritional Support in Critically iLL Patients. *Annals of Surger*. 1994; 220(5): p. 610-16.
275. Wischmeyer PE. Clinical applications of L-glutamine: past, present, and future. *Nutrition in Clinical Practice*. 2003; 18(5): p. 377-85.
276. Lacey JM, Wilmore DW. Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutrition Reviews*. 1990; 48(8): p. 297-309.
277. Fürst P, Stehle P. What are the essential elements needed for the determination of amino acid requirements in humans? *Journal of Nutrition*. 2004; 134: p. 1558S-65S.
278. Pekarova M, Lojek A. The crucial role of L-arginine in macrophage activation: what you need to know about it. *Life Sci*. 2015; 137: p. 44-8.
279. Pierre JF, Heneghan AF, Lawson CM, et al.. Pharmaconutrition review: physiological mechanisms. *JPEN J Parenteral Enteral Nutr*. 2013; 37: p. 51S-65S.
280. Wijnands KA, Castermans TM, Hommen MP, et al.. Arginine and citrulline and the immune response in sepsis. *Nutrients*. 2015; 7: p. 1426-63.
281. Tadié JM, Cynober L, Peigne V, et al.. Arginine administration to critically ill patients with a low nitric oxide fraction in the airways: a pilot study. *Intensive Care Med*. 2013; 39: p. 1663-65.
282. Quirino IE, Cardoso VN, Dos Santos RC, et al.. The role of L-arginine and inducible nitric oxide synthase in intestinal permeability and bacterial translocation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013; 37: p. 392-400.
283. Luiking YC, Poeze H, DeJong CH, Ramsay G, Deutz NE. Sepsis: An arginine

- deficiency state? *Critical care medicine*. 2004; 32.
284. Marcinkiewicz J, Kontny E. Taurine and inflammatory diseases. *Amino Acids*. 2014; 46: p. 7-20.
285. Kim C, Cha YN. Taurine chloramine produced from taurine under inflammation provides anti-inflammatory and cytoprotective effects. *Amino Acids*. 2014; 46: p. 89-100.
286. Froger N, Moutsimilli L, Cadetti L, et al.. Taurine: the comeback of a nutraceutical in the prevention of retinal degenerations. *Prog Retin Eye Res*. 2014; 41: p. 44-63.
287. Menzie J, Prentice H, Wu JY. Neuroprotective mechanisms of taurine against ischemic stroke. *Brain Sci*. 2013; 3: p. 877-907.
288. Schaffer SW, Jong CJ, Ito T, Azuma J. Effect of taurine on ischemia-reperfusion injury. *Amino Acids*. 2014; 46: p. 21-30.
289. Seo KW, Yoon KY. [Nutritional assessment and perioperative nutritional support in gastric cancer patients]. *Corea J Gastroenterol*. 2013; 61(4): p. 186-90.
290. Kobayashi K, Katsuya Y, Abdulah R, Koyama H. Rapid and Direct Determination of Selenium, Copper, and Zinc in Blood Plasma by Flow Injection–Inductively Coupled Plasma–Mass Spectrometry. .
291. Huertas EH, Rodríguez AV. Metodología recomendada para la medición del contenido de zinc en especímenes biológicos. *Química Clínica*. 2003; 22(1).
292. Sauberlich HE. Laboratory tests for the assessment of nutritional status. CRC Press. 1999;: p. 313.
293. Henriquez P, Díaz C, Rodríguez E, López F, Álvarez E, Díaz J, et al. Biochemical assessment of nutritional status in the Canary Island population. *Archiv Latinoam Nutr*. 2000; 50(Suppl. 1): p. 43-53.
294. Barberá R, Farré R. Biodisponibilidad de los elementos traza. *Rev Esp Cienc Tecnol Alim*. 1992; 34(4): p. 381-99.
295. Huarte E, Barril G, Cebollada J, Cerezo S, Coronel F, Doñate T. Consenso nutrición y análisis. *SEDYT Dial Transpl*. 2006; 27(4): p. 138-61.
296. Martínez-Álvarez JR, Villarino-Marín A, Iglesias-Rosado C, de Arpe-Muñoz C,

- Gómez-Candela C, Marrodán-Serrano MD. Recomendaciones de alimentación para la población española. *Nutr Clin Diet Hosp*. 2010; 30(1): p. 4-14.
297. Gottschlich MM. Core Curriculum en apoyo nutricional. Una aproximación basada en casos clínicos-paciente adulto. Unidad 3. 2009.
298. Hise ME, Halterman K, Gajewski BJ, Parkhurst M, Moncure M, Brown JC. Feeding practices of severely ill intensive care unit patients: an evaluation of energy sources and clinical outcomes. *J Am Diet Assoc*. 2007; 107(3): p. 458-65.
299. Plank LD, Connolly AB, Hill GL. Sequential changes in the metabolic response in severely septic patients during the first 23 days after the onset of peritonitis. *Ann Surg*. 1998; 228(2): p. 146-58.
300. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 2001; 121: p. 970-1001.
301. Martindale , Shikora , Nishikawa , et al.. The metabolic response to stress and alterations in nutrient metabolism. Dubuque, IA: Hendall Hunt. 2002;; p. 11-21.
302. Shaw JH, Wildbore M, Wolfe RR. Whole body protein kinetics in severely septic patients. The response to glucose infusion and total parenteral nutrition. *Ann Surg*. 1987; 205(3): p. 288-94.
303. Campbell IT. Can body composition in multiple organ failure be favorably influenced by feeding? *Nutrition*. 1997; 13: p. 79S-83S.
304. Hasselman M, Reimund JM. Lipids in the nutritional support of the critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. 2004; 10(6): p. 449-55.
305. Ortiz-Leyba C, Gómez-Tello V, Serón-Arbeloa C. Requeriments of macronutrients and micronutrients. *Nutr Hosp*. 2005; 20(Suppl. 2): p. 13-7.
306. Davies M. Amino acid method 45. Cambridge: Biochrom UK. 1995.
307. Samyn W. Amino acid method 60. Cambridge: Biochrom UK. 1998.
308. Arias F. El Proyecto de Investigación. Introducción a la Metodología científica. 5th ed. Caracas: Episteme; 2006.
309. Alberda C, Gramlich L, Jones N, Ieejeebhoy K, Day AG, Dhaliwal R, et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care*

- Med. 2009; 35: p. 1728-37.
310. Molina-López J, Florea D, Quintero-Osso B, Perez-de la Cruz A, Rodríguez EM, Planells-del Pozo E. Pyridoxal-5'-phosphate deficiency is associated with hyperhomocysteinemia regardless of antioxidant, thiamine, riboflavin, cobalamine, and folate status in critically ill patients. *Clin Nutr.* 2015.
  311. Abilés J, Perez-de la Cruz A, Castaño J, Rodríguez-Elvira M, Aguayo E, Moreno-Torres R, et al. Oxidative stress is increased in critically ill patients according to antioxidant vitamins intake, independent of severity: a cohort study. *Crit Care.* 2006; 10(5): p. R146.
  312. Remick DG. Cytokine therapeutics for the treatment of sepsis: why has nothing worked? *Curr Pharm Des.* 2003; 9(1): p. 75-82.
  313. Roderburg C, Koch A, Tacke F, Nieuwenhuijsen L, Bruensing J, Vargas-Cárdenas D, et al. Serum concentrations of a proliferation-inducing ligand (April) are elevated in sepsis and predict mortality in critically ill patients. *J Crit Care.* 2013; 28(5): p. 882.e1-11.
  314. Ratzinger F, Schuardt M, Eichbichler K, Tsirkinidou I, Bauer M, Haslacher H, et al. Utility of Sepsis Biomarkers and the Infection Probability Score to Discriminate Sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome in Standard Care Patients. *PLoS One.* 2013; 8(12).
  315. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, et al.. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care.* 2004; 8.
  316. Chirouze C, Schuhmacher h, Rabaud C, Gil H, Khayat N, et al.. Low Serum Procalcitonin Level Accurately Predicts the Absence of Bacteremia in Adult Patients with Acute Fever. *Clin Infect Dis.* 2002; 35(2): p. 156-61.
  317. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, et al.. Diagnostic Value of Procalcitonin, Interleukin-6, and Interleukin-8 in Critically Ill Patients Admitted with Suspected Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164(3): p. 396-402.
  318. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, et al.. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med.* 2003;

- 31(6): p. 1737-41.
319. Fontaine M, Lepape A, Piriou V, Venet F, Friggeri A. Innate danger signals in acute injury: from bench to bedside. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2016.
320. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006; 440: p. 237-41.
321. Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature*. 2003; 425: p. 516-21.
322. Ho KM. Combining sequential organ failure assessment (SOFA) score with acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score to predict hospital mortality of critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*. 2007; 35(4): p. 515-21.
323. Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care*. 2008; 12(6): p. R161.
324. Berger D, Bloechlinger S, von Haehling S, Doehner W, Takala J, et al.. Dysfunction of respiratory muscles in critically ill patients on the intensive care unit. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016.
325. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, et al.. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013; 310: p. 1591-600.
326. Villet S, Chiolerio RL, Bollmann MD, et al.. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr*. 2005; 24: p. 502-9.
327. Ong C, Han WM, Wong JJ, Lee JH. Nutrition biomarkers and clinical outcomes in critically ill children: A critical appraisal of the literature. *Clin Nutr*. 2014; 33(2): p. 191-7.
328. Bouharras-El Idrissi H, Molina-Lopez J, Perez-Moreno I, Florea DI, Lobo-Tamer G, et al.. Imbalances in protein metabolism in critical care patient with systemic inflammatory response syndrome at admission in intensive care unit. *Nutr Hosp*. 2015; 32: p. 2848-54.
329. Badjatia N, Monahan A, Carpenter A, Zimmerman J, Schmidt JM, Claassen J, et al. Inflammation, negative nitrogen balance, and outcome after aneurysmal



- subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2015; 84(7): p. 680-7.
330. Berg A, Rooyackers O, Bellander BM, Wernerman J. Whole body protein kinetics during hypocaloric and normocaloric feeding in critically ill patients. *Crit Care*. 2013; 7: p. R158.
331. Monares-Zepeda E, Galindo-Martín CA. Giving a nutritional FAST HUG in the Intensive Care Unit. *Nutr Hosp*. 2015; 31(5): p. 2212-19.
332. Czupran A, Headdon W, Deane AM, Lange K, Chapman MJ, Heyland DK. International observational study of nutritional support in mechanically ventilated patients following burn injury. *Burns*. 2015; 41: p. 510-18.
333. Allingstrup MJ, Esmailzadeh N, Wilkens-Knudsen A, Espersen T, Hartvig-Jensen J, Wiis J, et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clin Nutr*. 2012; 31: p. 462-68.
334. Sandoval Almengor J, Franco Granillo J, Aguirre Sánchez J, Poblano Morales M, López Pérez HF. Pronóstico de la delta de prealbúmina en el paciente grave con alto riesgo de desnutrición. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int*. 2010; 24(2): p. 84-9.
335. Zhang Z, Chen K, Chen L. APACHE III Outcome Prediction in Patients Admitted to the Intensive Care Unit with Sepsis Associated Acute Lung Injury. *PLoS One*. 2015; 10(9).
336. Gaudiani JL, Sabel AL, Mehler PS. Low prealbumin is a significant predictor of medical complications in severe anorexia nervosa. *Int J Coma Disorders*. 2014; 47(2): p. 148-56.
337. Berger MM, Binnert C, Chiolerio RT, Taylor W, Raffoul W, Cayeux MC, et al. Trace element supplementation after major burns increases burned skin trace element concentrations and modulates local protein metabolism but not whole-body substrate metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85(5): p. 1301-6.
338. Hirose L, Shimizu K, Ogura H, Tasaki O, Hamasaki L, Yamano S, et al. Altered balance of the aminogram in patients with sepsis - the relation to mortality. *Clin Nutr*. 2014; 33(1): p. 179-82.
339. Su L, Li H, Xie A, Liu D, Rao W, Lan L, et al. Dynamic changes in amino acid concentration profiles in patients with sepsis. *PLoS One*. 2015; 10(4).

340. Vermeulen MA, van de Poll MC, Ligthart-Melis GC, DeJong CH, van den Tol MP, Boelens PG, et al. Specificaminoacids in the critically ill patient-exogenous glutamine/arginine: a common denominator? *Med Care Crit.* 2007; 35(9 Suppl): p. S568-76.
341. Ginguay A, De Bandt JP, Cynober L. Indications and contraindications for infusing specific amino acids (leucine, glutamine, arginine, citrulline, and taurine) in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016; 19(2): p. 161-9.
342. De Bandt JP, Cynober L. Therapeutic use of branched-chain amino acids in burn, trauma, and sepsis. *J Nutr.* 2006; 136(1 Suppl): p. 308S-13S.
343. Wijnands KA, Vink H, Briede JJ, et al.. Citrulline a more suitable substrate than arginine to restore NO production and the microcirculation during endotoxemia. *PLoS ONE.* 2012; 7.
344. Grimaldi D, Guivarch E, Neveux N, Fichet J, Pène F, Marx JS, et al. Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients. *Resuscitation.* 2013; 84(1): p. 60-5.
345. Reeds PJ, Fjeld CR, Jahoor F. Do the differences between the amino acid compositions of acute-phase and muscle proteins have a bearing on nitrogen loss in traumatic states? *J Nutr.* 1994; 124(6): p. 906-10.
346. Breuillé D, Béchereau F, Buffière C, Denis P, Pouyet C, Obled C. Beneficial effect of amino acid supplementation, especially cysteine, on body nitrogen economy in septic rats. *Clin Nutr.* 2006; 25(4): p. 634-42.
347. Mansoor O, Breuillé D, Béchereau F, Buffière C, Beaufrère B, Vuichoud J, et al. Effect of an enteral diet supplemented with a specific blend of amino acid on plasma and muscle protein synthesis in ICU patients. *Clin Nutr.* 2007; 26(1): p. 30-40.
348. Brooks S, Kearns P. *Conocimientos actuales sobre nutrición.* 7th ed. Ziegler EE, Filer LJ, editors. Washington: OPS; 1997.
349. Sánchez C, López-Jurado M, Aranda P, Llopis J. Plasma levels of copper, manganese and selenium in an adult population in southern Spain: influence of age, obesity and lifestyle factors. *Sci Total Environ.* 2010; 408(8): p. 1014-20.

350. Thomson CD. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium. *Eur J Clin Nutr.* 2004; 58(3): p. 391-402.
351. López C, García A, Migallón P, et al.. Nutrición saludable y prevención de los trastornos alimentarios. 1999.
352. Cardenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA, Nussbaum SR, Todres ID. Hypocalcemia in critically ill children. *J Pediatr.* 1989; 114.
353. García-Álvarez ML, Arranz-Pérez I, Roldán-Sánchez MA, Velázquez-Coca C, Millán-Galante M, Bernal-Porcel P. Valoración del estado nutricional de los pacientes en nuestra unidad de hemodiálisis. Prevalencia de malnutrición Clínica San Carlos. *Fresenius Medical Care.* 2004; 99(5).
354. Goiburu-Bianco ME, Jure-Goiburu MM, Bianco-Cáceres HF, Filártiga A, Lawes C, Ortiz C. Encuesta sobre el nivel de formación en nutrición de médicos intensivistas en hospitales públicos de Asunción. *Nutr Hosp.* 2005; XX(5): p. 326-30.
355. Martínez-García P. Valoración del estado de nutrición en el paciente crítico. Hospital Universitario Puerto Real. .
356. Casanova-Román M. Técnicas de valoración del estado nutricional. *Voz pediátrica.* 2003; 11(1): p. 26-35.
357. Gómez-Ayala AE. Nutrigenómica y nutrigenética. *OFFARM.* 2007; 26(4).
358. Martí A, Moreno-Aliaga MJ, Zulet MA, Martínez JA. Avancez en nutrición molecular: nutrigenómica y/o nutrigenética. *Nutr Hosp.* 2005; XX(3): p. 157-64.
359. 2000; cap 4: p. 93-101.
360. Costa-Marques R, et al.. Zinc Nutritional Status in Adolescents with Down Syndrome. Humana Press. .
361. Assessing population zinc status with serum zinc concentration. *IZiNCG.* 2007.
362. Tondo M, Lambruschini N, Gomez-López L, Gutierrez A, Angels García-Cazorla JM, Pérez-Dueñas B, et al. The monitoring of trace elements in blood samples from patients with inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2009.
363. Stutman O. Interleuquinas y función de las células T. *Inmunología.* 1983; 2(4).
364. Lovat R, Preiser JC. Antioxidant therapy in intensive care. *Curr Opin Crit Care.*

- 2003; 9: p. 266-70.
365. Therond H, Bonnefont-Rousselot D, Davit-Spraul A, Conti M, Legrand A. Biomarkers of oxidative stress: an analytical approach. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2000; 3: p. 373-84.
366. Alonso-de Vega JM, Diaz J, Serrano E, Carbonell LF. Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med*. 2002; 30: p. 1782-86.
367. Goode HF, Cowley HC, Walker BE, Howdle PD, Webster NR. Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. *Crit Care Med*. 1995; 23: p. 646-51.
368. Motoyama T, Okamoto K, Kukita I, Hamaguchi M, Kinoshita Y, Ogawa H. Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med*. 2003; 31: p. 1048-52.
369. Metnitz PH, Bartens C, Fischer M, Fridich P, Steltzer H, Druml W. Antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 1999; 25: p. 180-85.
370. Bulger EM, Maier RV. Antioxidants in critical illness. *Arch Surg*. 2001; 136: p. 1201-07.
371. Roth E, Manhart N, Wessner B. Assessing the antioxidative status in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004; 7: p. 161-68.
372. Baue AE. MOF, MODS, and SIRS: What is in a name or an acronym? *Shock*. 2006; 26: p. 438-49.
373. De Azevedo JR, Torres OJ, Beraldi RA, Ribas CA, Malafaia O. Prognostic evaluation of severe sepsis and septic shock: Procalcitonin clearance vs  $\Delta$  Sequential Organ Failure Assessment. *Journal of Critical Care*. 2015; 30(1): p. 219 e9-219 e12.
374. England JT, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Use of Serum Procalcitonin in Evaluation of Febrile Infants: A Meta-analysis of 2317 Patients. *The Journal of Emergency Medicine*. 2014; 47(6): p. 682-88.
375. Stockwell MA, Soni N, Riley B. Colloid solutions in the critically ill. A

- randomised comparison of albumin and polygeline. 1. Outcome and duration of stay in the intensive care unit. *Anaesthesia*. 1992; 47(1): p. 3-6.
376. Akcicek F, Yalniz T, Basci A, Ok E, Mees EJ. Diuretic effect of frusemide in patients with nephrotic syndrome: is it potentiated by intravenous albumin? *BMJ*. 1995; 310(6973): p. 162-3.
377. Howard L, Ashley C, Lyon D. Shenkin Autopsy tissue trace elements in 8 longterm parenteral nutrition patients who received the current U.S. Food and Drug Administration formulation. *JPEN J Parenteral Enteral Nutr*. 2007; 31(5): p. 388-96.
378. Sriram K, Lonchyna VA. Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: practical considerations. *JPEN J Parenteral Enteral Nutr*. 2009; 33(5): p. 548-62.
379. Food and Drug Administration (FDA). Parenteral multivitamin products; drugs for human use; drug efficacy study implementation; amendment. *Federal Register*. 2000; 65: p. 21200-01.
380. Demling RH, De Biasse MA. Micronutrients in critical illness. *Crit Care Clin*. 1995; 11: p. 651-73.
381. Chen CY, Chen CL, Yu CC, Chen TT, Tseng ST, Ho CH. Association of inflammation and oxidative stress with obstructive sleep apnea in ischemic stroke patients. *Sleep Med*. 2015; 16(1): p. 113-8.
382. Serviá L, Trujillano J, Serrano JC, Pamplona R, Badia M, Jové M, et al. Plasma antioxidant capacity in critical polytraumatized patients?: methods, severity, and anatomic location. *Crit Care*. 2014; 18(3): p. 434.
383. Ferrie S, Allman-Farinelli M. Commonly used "nutrition" indicators do not predict outcome in the critically ill: a systematic review. *Nutr Clin Pract*. 2013; 28(4): p. 463-84.
384. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *Br Med J*. 1998; 317: p. 235-40.
385. Berger MM, Oudemans-van Straaten HM. Vitamin C supplementation in the critically ill patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015; 18(2): p. 193-201.

386. Hoffer LJ, Bistrain BR. Appropriate protein provision in critical illness: a systematic and narrative review. *Am J Clin Nutr.* 2012; 96: p. 591-600.
387. Plank LD. Protein for the critically ill patient - what and when? *Eur J Clin Nutr.* 2013; 67: p. 565-8.
388. Board IoM(FaN. Dietary Reference Intakes: A Risk Assessment Model for Establishing Upper Intake Levels for Nutrients. National Academies Press (USA). 1998.
389. Neelemaat M, Kruizenga HM, de Vet H, Seidell JC, Butterman M, et al.. Screening malnutrition in hospital outpatients. Can the SNAQ malnutrition screening tool also be applied to this population? *Clin Nutr.* 2008; 27.
390. Liebau F, Sundström M, JC van Loon L, Wernerman J, Rooyackers O. Short-term amino acid infusion improves protein balance in critically ill patients. *Crit Care.* 2015; 19(1): p. 106.
391. Hernon DN, Wilmore DW, Mason AD, Pruitt BA. Abnormalities of phenylalanine and tyrosine kinetics. Significance in septic and nonseptic burned patients. *Arch Surg.* 1987; 113: p. 133-5.
392. Mattick JS, Kamisoglu K, Ierapetritou MG, Androulakis IP, Berthiaume F. Branched Chain Amino Acid Supplementation: Impact on Signaling and Relevance to Critical Illness. *Wiley Interdiscip Rev Med Biol Syst.* 2013; 5(4): p. 449-60.

## **Capítulo VIII**

### **Anexos**





**ANEXOS.****Anexo 1. Hoja de consentimiento informado (1/2)**

## HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para satisfacción de los Derechos del Paciente, como instrumento favorecedor del correcto uso de los Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos, y en cumplimiento de la Ley General de Sanidad.

Yo, D/Dña....., como participante candidato/a (o D./Dña.....D NI ....., como su representante), en pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente, EXPONGO:

Que he sido debidamente INFORMADO/A por D./Dña....., en entrevista personal realizada el día ...../...../....., de que es conveniente que se me efectúe la valoración del estado nutricional. Que he recibido explicaciones tanto verbales como escritas (Anexo), sobre la naturaleza y propósitos del procedimiento, beneficios, riesgos, y medios con que cuenta la UGR para su realización, habiendo tenido ocasión de aclarar las dudas que me han surgido.

MANIFIESTO: Que he entendido y estoy satisfecho de todas las explicaciones y aclaraciones recibidas sobre el proceso médico citado

Y OTORGO MI CONSENTIMIENTO para que me sea realizado La : valoración del estado nutricional, .....

Entiendo que este consentimiento puede ser revocado por mí en cualquier momento antes de la realización del procedimiento.

Y, para que así conste, firmo el presente documento Granada, a        de        de

Firma del paciente y Nº D.N.I.  
(O su representante legal en caso de incapacidad)

Firma del investigador Informante

En caso de negativa por parte del paciente a firmar el consentimiento. Firma del testigo.  
D.N.I.

**Anexo 1.** Hoja de consentimiento informado (2/2).

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

Si usted acepta formar parte de este estudio, se le realizarán análisis clínicos y nutricionales aprovechando las extracciones rutinarias del hospital y empleando el mínimo de muestra a tal fin. Se evaluará el aporte de nutrientes que recibe en la UCI, valorando la adecuación de los nutrientes. Estos procedimientos no suponen ningún riesgo para su estado clínico actual, no realizándose ninguna intervención nutricional ni farmacológica derivada del estudio.

Los resultados obtenidos nos permitirán conocer mejor la situación clínica-nutricional que presenta. Su participación contribuirá enormemente a ampliar los conocimientos científicos que se tienen hasta ahora y posibilitará mejorar la calidad del tratamiento brindado. Le entregaremos sus resultados si así lo requiere. Si en algún momento quiere abandonar el estudio, podrá hacerlo libremente y sin perjuicio de tratamiento en el futuro.