

RESPUESTA METABÓLICA A LAS INFECCIONES

Sandra Hirsch

Los organismos vivos poseen una serie de mecanismos de defensa contra la invasión por agentes extraños. Los mecanismos de defensa mas conocidos son los inmunitarios.

Interesa conocer en esta ocasión los cambios metabólicos que ocurren en respuesta a las infecciones y en algunos casos, a injurias de otra naturaleza como puede ser una quemadura, una intervención quirúrgica o un trauma. La respuesta metabólica es altamente predecible y estereotipada. Ocurren cambios bioquímicos, metabólicos y hormonales. En combinación con la fiebre y la anorexia, esta respuesta lleva a un hipermetabolismo e hipercatabolismo que causa pérdidas de proteínas celulares y una depleción de las reservas de nutrientes corporales. Si bien esta respuesta puede aparecer como una disrupción de todos los sistemas homeostáticos, existen evidencias para pensar que es una adaptación altamente eficiente para enfrentar en mejores condiciones la situación de estrés que se vive.

Uno de los primeros eventos que se observa es un aumento del gasto metabólico basal. Cada grado de alza de temperatura corporal aumenta el consumo basal de oxígeno en aproximadamente un 13 %. El aumento resultante en las necesidades energéticas de la célula ocurren al mismo tiempo que la ingesta de alimentos disminuye por la anorexia. Debido a esta disminución en la ingesta de nutrientes, las necesidades energéticas de estas células deben ser provistas por sustratos derivados de las reservas corporales.

Los aminoácidos libres, movilizados por procesos catabólicos, desde los músculos y proteínas somáticas son utilizados como una fuente importante para las necesidades extras de energía.

El gasto metabólico basal aumenta también en condiciones de estrés que no van acompañadas de fiebre. Es así como observamos aumentos del consumo de oxígeno en el postoperatorio, después de traumas severos o como consecuencia de quemaduras. Este aumento del gasto metabólico es proporcional al grado de injuria que enfrente un individuo.

Esta respuesta metabólica, si bien es relativamente constante, puede ser modificada por una serie de factores del huésped como son el sexo y la edad, la severidad y duración de la injuria y especialmente el estado nutritivo previo. Respecto a este último punto, sabemos que los sujetos desnutridos tienen una menor capacidad de desarrollar los cambios metabólicos típicos que ocurren en una infección. La evidencia clínica mas patente es que muchas veces la malnutrición bloquea la respuesta febril a las infecciones.

I CAMBIOS EN EL METABOLISMO DE PROTEÍNAS, AMINOÁCIDOS Y NITRÓGENO

Las proteínas corporales son sintetizadas y catabolizadas más rápidamente durante las infecciones. Ocurre un catabolismo

acelerado de proteínas musculares. A pesar que esta proteólisis a nivel del músculo esquelético puede ser muy extensa, este proceso parece ser de mucho valor para la sobrevivencia del huésped. La proteína del músculo esquelético contiene un banco lábil de aminoácidos. Esta fuente lábil de aminoácidos puede ser movilizada durante una injuria para ser utilizada en procesos defensivos de primera prioridad, como es la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado, síntesis de inmunoglobulinas o las necesidades específicas de aminoácidos y energía de linfocitos. También se pueden utilizar proteínas extracelulares con el mismo fin, como son la fibronectina, fibrina, otras proteínas del sistema de coagulación, quininas y componentes del sistema de complemento.

Los aminoácidos ramificados (valina, leucina e isoleucina) liberados durante la proteólisis pueden ser metabolizados en las mismas células musculares como fuentes de energía. La oxidación de éstos libera grupos amino nitrógeno que pueden unirse a piruvato u otras fuentes de carbono, lo que lleva a la síntesis de novo de alanina y glutamina. Como resultado, la composición aminoácida del músculo cambia notablemente durante la sepsis. Asimismo, la proporción de aminoácidos liberados por el músculo como consecuencia de la proteólisis no reflejará la composición aminoácida muscular. Debido al catabolismo de los aminoácidos ramificados y la subsecuente formación de alanina y glutamina, el flujo que emerge del músculo será pobre en los primeros y rico en los últimos.

Estos aminoácidos liberados son el sustrato de la gluconeogenesis hepática, que aumenta durante los procesos sépticos. Los grupos

amino deberán ser detoxificados a urea, la que se excretará en mayores cantidades por el riñón.

La mayoría de los aminoácidos liberados durante la proteólisis son usados para síntesis de nuevas proteínas o como fuentes de energía. Sin embargo la utilización de fenilalanina y triptofano con estos fines es muy limitada, por lo que tienden a acumularse en el plasma. De esta manera es frecuente observar un aumento de fenilalanina y triptofano y una disminución de aminoácidos ramificados plasmáticos durante la sepsis.

Junto a esta proteólisis muscular se observa un aumento de síntesis proteica en otros sistemas. Se requiere de una activa síntesis proteica para la producción y función de neutrófilos, monocitos y macrófagos fagocitosis y varios tipos de linfocitos. Asimismo se sintetizan una serie de hormonas proteicas y sustancias peptídicas como las linfocinas.

Los hepatocitos sintetizan una serie de enzimas como metalotioneína, hemosiderina y ferritina. Otras proteínas son sintetizadas y excretadas al plasma; entre estas podemos mencionar diversos tipos de inmunoglobulinas, factores antimicrobianos como interferón, lisozima, transferrina, lactoferrina y diversas proteínas de fase aguda como alfa 1 glicoproteína, haptoglobina, ceruloplasmina, proteína C reactiva y otras. La función de estas proteínas en fase aguda no se conoce pero se piensa que aumentan la capacidad del organismo para eliminar microorganismos de la circulación, aumentan la respuesta inmune y bloquean el efecto adverso de proteasas.

El resultado medible de todos estos cambios en el metabolismo proteico es que la excreción urinaria de nitrógeno aumenta. Este aumento va en directa proporción al grado de injuria que esté soportando el huésped y puede llegar a cifras tan altas como 20 g/día (que equivalen a 125 g de proteínas). Como normalmente la ingesta alimentaria se limita en estas condiciones, se llega a una situación de balance nitrogenado negativo.

¡Error! Marcador no definido.II

CAMBIOS EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS

La producción hepática de glucosa aumenta en las infecciones. Este aumento se debe a la acción concertada de diversas hormonas y es favorecida por una mayor llegada de sustratos neoglucogenicos al hígado.

Los cambios hormonales que estimulan la gluconeogénesis son un aumento de glucagón plasmático y ocasionalmente aumento de catecolaminas. Asimismo aumenta la secreción de glucocorticoides y hormona de crecimiento. Estos factores estimulantes de gluconeogénesis aumentan junto con discretos incrementos en la secreción y concentraciones plasmáticas de insulina. El aumento en los niveles de insulina es un fenómeno único de las infecciones, considerando que los individuos están en semi ayuno.

La consecuencia clínica de estos cambios es una intolerancia a hidratos de carbono que puede llegar en ocasiones a manifestarse como hiperglicemias de ayuno. Considerando que estos cambios ocurren con niveles aumentados de insulina, ésta es una de las tantas condiciones de resistencia a insulina.

Esta resistencia se debe por una parte a los niveles aumentados de hormonas antagónicas y por otra a una resistencia periférica a insulina; no se sabe si la resistencia periférica es un fenómeno a nivel de receptores o postreceptor.

El supuesto rol adaptativo del aumento de gluconeogénesis es para proveer de glucosa a una serie de tejidos, como el sistema reticuloendotelial o el sistema nervioso central, que son absolutamente dependientes de este sustrato para su metabolismo energético. Asimismo, la oxidación de glucosa a través de ciclos energéticamente ineficientes, o ciclos fútiles provee del calor necesario para aumentar la temperatura corporal.

¡Error! Marcador no definido.III

CAMBIOS EN EL METABOLISMO LIPIDICO

Los cambios en el metabolismo lipídico durante las infecciones no son tan marcados como aquellos de proteínas o carbohidratos. Debido a los altos niveles de insulina, la liberación de ácidos grasos libres a partir de depósitos de triglicéridos puede estar inhibida, fenómeno que es en parte contrarrestado por el aumento de catecolaminas.

Por otra parte aumenta la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos en el hígado. Parte de estos son secretados como lipoproteínas pero también se acumulan en el hígado, lo que conduce a esteatosis hepática, cambio típico de las situaciones de injuria.

La utilización periférica de ácidos grasos o su acumulación como triglicéridos en

adipocitos está también limitada. Esto se debe a una inhibición de la actividad de lipasas periféricas sensibles a heparina.

La consecuencia práctica de estos cambios es que la capacidad del organismo para utilizar lípidos exógenos puede estar limitada, pero nunca tanto como la limitación en la utilización de carbohidratos.

*¡Error! Marcador no definido.***IV
CAMBIOS EN EL METABOLISMO
DE MINERALES Y ELEMENTOS
TRAZA**

Debido a los cambios metabólicos antes señalados, durante la injuria se produce una pérdida de elementos intracelulares, entre estos se pierde magnesio, potasio y fósforo.

Además de estos cambios, ocurren cambios únicos en las concentraciones de elementos trazas. Se produce una acumulación hepática de fierro y zinc y una mayor secreción de cobre, como componente de la ceruloplasmina. El zinc se acumula en el hígado debido a un aumento en la síntesis de metalotioneína y el fierro es secuestrado en la hemoderina y ferritina, el que se acumula en diversos reservorios tisulares. Asimismo, se estimula la secreción de ceruloplasmina, que es una proteína en fase aguda, aumentando los niveles séricos de cobre.

*¡Error! Marcador no definido.***V
MEDIADORES ENDOGENOS EN
LA RESPUESTA METABOLICA A
LA INJURIA**

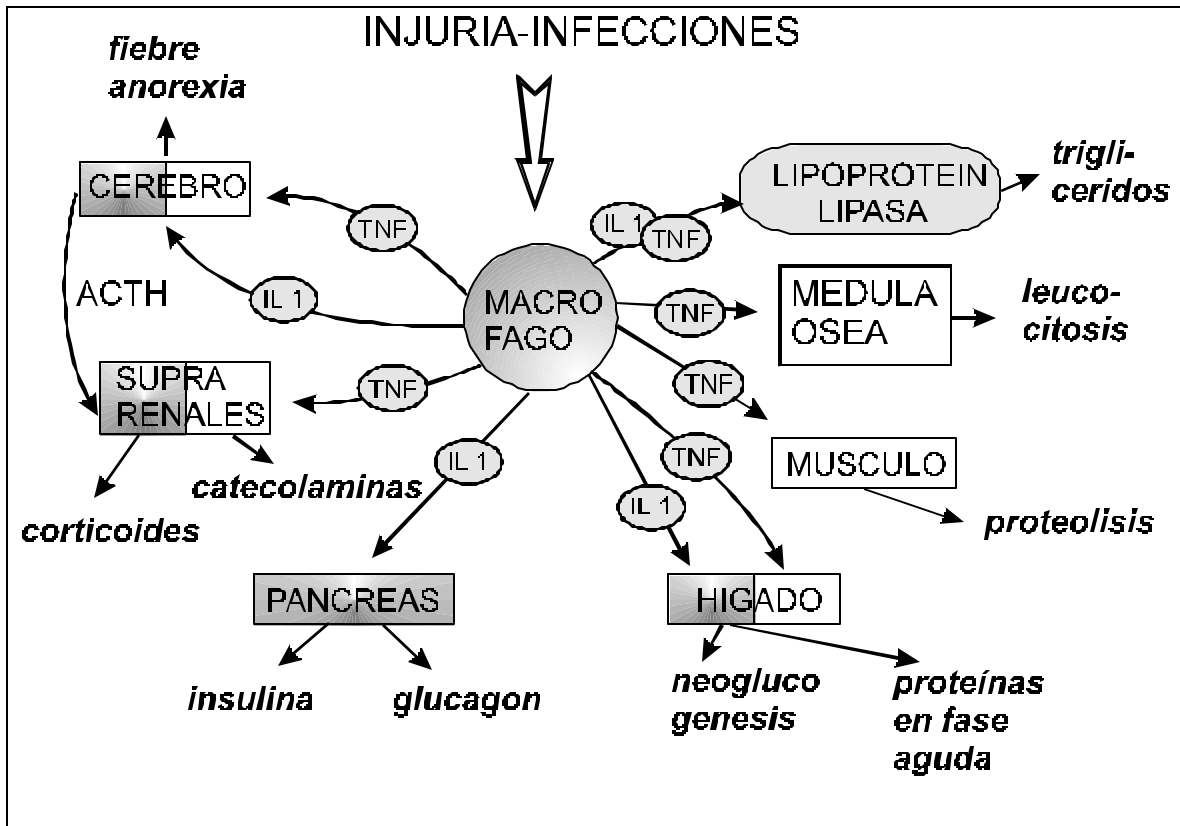
Hace varios años atrás, un grupo de investigadores logró demostrar que era posible inducir proteólisis in vitro, mediante una

sustancia que estaba presente en el plasma de animales infectados. Esta sustancia, llamada inicialmente "Factor inductor de proteólisis" (PIF), tenía un peso molecular de aproximadamente 50000 daltons, y era de naturaleza peptídica. El mecanismo de acción de la sustancia involucraba a prostaglandinas, ya que el efecto proteolítico era bloqueable con anti inflamatorios no esteroideos. Con el tiempo, se ha precisado que este factor era una linfokina.

Las linfokinas son productos polipeptídicos secretados por linfocitos activados que participan en una serie de respuestas celulares. Estas sustancias actúan sobre una serie de órganos blancos generando los distintos cambios metabólicos descritos anteriormente. A nivel hipotalámico, cambian el punto de regulación de la temperatura corporal, causando fiebre. A nivel muscular, inducen proteólisis, a nivel de la médula ósea aumentan la liberación de neutrófilos con lo que aumenta su número circulante y a nivel hepático aumentan la liberación de proteínas en fase aguda.

Estas sustancias tienen otras acciones que han sido menos investigadas. Una de ellas, es el efecto que ejercen sobre el sistema endocrino. A nivel pancreático son capaces, dependiendo de la concentración plasmática, de inhibir o aumentar la secreción de insulina y aumentar la secreción de glucagón. Asimismo aumentan la liberación de ACTH con el consiguiente aumento de cortisol plasmático.

Los cambios antes descritos en niveles circulantes de minerales trazas también parecen estar mediados por estas linfokinas.



Las linfokinas al parecer más involucradas en esta respuesta son interleukina 1 y factor de necrosis tumoral. Este último tiene este nombre ya que es capaz además de inducir muerte celular en tumores y actualmente se ensaya como una droga antineoplásica. Otro nombre que ha recibido es el de "caquectina" ya que se le considera responsable de la anorexia y debilitamiento general propios de las enfermedades neoplásicas e inflamatorias. No se conoce bien cuáles son los órganos blancos más importantes de una u otra sustancia ya que sólo recientemente se ha contado con preparaciones puras, obtenidas por técnicas recombinantes, para ser probadas. Ya existen experimentos en humanos en los cuales se ha podido medir el alza en niveles plasmáticos de factor de necrosis tumoral después de la inyección de endotoxina y se han podido reproducir casi todos los fenómenos metabólicos antes descritos. El uso de esta sustancia en el

tratamiento del cáncer ha permitido observar su efecto proteolítico y sobre el metabolismo glucídico.

Debemos recordar que estas sustancias tienen otras acciones importantes, no directamente relacionadas con cambios metabólicos como son la inducción de shock séptico, activación de linfocitos T, disminución de la capacidad anticoagulante del endotelio vascular y aumento de la permeabilidad vascular.

El mecanismo de acción de estas linfokinas es similar al de muchas hormonas peptídicas. Al unirse a las membranas de células blancas, estimulan la enzima fosfolipasa A2 y generan un mayor flujo de calcio a la célula. Posteriormente ocurre una hidrólisis de los fosfolípidos de membrana, liberándose ácido araquidónico. Una vez liberado este ácido graso, las acciones que ocurran dependerán

de la presencia en las células de la enzima ciclo oxigenasa.

Las células que poseen esta última enzima, que son las neuronas, fibroblastos y mio-citos, sintetizarán alguna de las prostaglandinas que a su vez generarán fiebre, estimularán proteasas o collagenasas. Es fácilmente deducible que estas acciones pueden ser bloqueados por drogas que inhiben a la ciclooxigenasa, como los anti-inflamatorios no esteroideos.

Las células que no poseen actividad ciclooxigenasa, convertirán el ácido araquidónico en uno de los tantos leucotrienos y gatillarán otros cambios. Entre los fenómenos al parecer generados por leucotrienos están el aumento de producción de leucocitos, secreción de proteínas en fase aguda por el hígado y los cambios en niveles de zinc, cobre y hierro.

El hecho que parte de la respuesta metabólica a la injuria pueda ser bloqueada por una simple aspirina, ha llevado a muchos a plantearse la utilidad de tal modificación farmacológica. La evidencias actuales hacen suponer, que a pesar de los efectos aparentemente devastadores de estos cambios que ocurren durante las infecciones, todo corresponde a una respuesta adaptativa. Se piensa que la proteólisis muscular provee de una fuente de sustratos al hígado y células del sistema reticuloendotelial para sintetizar

proteínas indispensables en la lucha contra las infecciones. Asimismo provee de sustratos a los fibroblastos para promover la cicatrización de heridas.

Existen algunas observaciones clínicas en pacientes sépticos que han mostrado una mayor sobrevivencia entre quienes desarrollan una respuesta metabólica a la injuria mas intensa. Los pacientes desnutridos, que se sabe tienen una menor sobrevivencia a infecciones o traumas, no son capaces de aumentar los niveles de interleukina 1 frente a infecciones.

Es posible entonces que el bloqueo farmacológico de la acción de estos mediadores sea mas perjudicial que beneficioso. Probablemente, la única acción terapéutica eficaz sea un adecuado soporte nutricional para proveer mas sustratos a los tejidos que los requieren.

Con el advenimiento de las técnicas de recombinación genética, pronto contaremos con estos y otros mediadores bioquímicos tales como interferón, factor de crecimiento derivado de plaquetas etc, para uso farmacológico. Estas sustancias, junto con un acabado conocimiento del verdadero beneficio que pueden tener los cambios metabólicos que hemos analizado, nos permitirán efectuar intervenciones terapéuticas más eficaces para mejorar el pronóstico de pacientes críticos