

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
Sistema de Estudios de Posgrado  
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Impacto de la nutrición trófica y soporte metabólico en la  
fisiopatología del choque séptico  
**Revisión bibliográfica y propuesta de manejo**

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad en  
Medicina Interna para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna

Sustentante: César Camargo Cárdenas

2024

## **Dedicatoria**

A mi madre, por el don de la vida y ser mi motor de superación.

## **Agradecimientos**

Al servicio de Medicina Interna por todos los años de academia y formación.

Al Dr. Ricardo Ramos, internista del servicio del Hospital México, por su guía y apoyo durante este proceso.

Al Dr. Arturo Herrera y la Msc. Larisa Carmona por compartir sus conocimientos en este proyecto.

A todos mis compañeros de residencia y amigos.

**Hoja de aprobación del tribunal examinador**

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Medicina Interna del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna.



---

**Dr. Carlos Araya Fonseca**

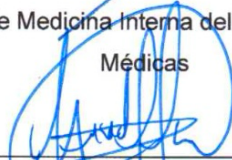
Director del Posgrado en Especialidades Médicas



---

**Dr. Julián Peña Varela**

Director del Posgrado de Medicina Interna del Programa de Especialidades Médicas



---

**Dr. Ricardo Ramos Castro**

Tutor de Tesis



---

**Dr. José Alonso Acuña Feoli**

Lector principal



---

**Dr. Carlos César Camargo Cárdenas**

Sustentante

San José, 26 de octubre, 2024

Comité de la Especialidad en Medicina Interna  
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas  
Sistema de Estudios de Posgrado  
Universidad de Costa Rica

Leí y corregí el Trabajo Final de Graduación: "Impacto de la nutrición trófica y soporte metabólico en la fisiopatología del choque séptico. Revisión sistemática y propuesta de manejo", elaborado por el estudiante Dr. César Camargo Cárdenas, carné C09531, para optar por el grado académico de Especialista en Medicina Interna.

Corregí el trabajo en aspectos como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico, y desde ese punto de vista considero que está listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de Costa Rica.



M. Sc. Edgar Rojas González

Carné 2446

Teléfono 88822158

Correo: edgarrojasg27@gmail.com

## Tabla de contenido

Dedicatoria.....	I
Agradecimientos.....	II
Carta de aprobación.....	III
Constancia de revisión por filólogo.....	IV
Resumen.....	VI
Abstract .....	VII
Índice de tablas y figuras.....	VII
Abreviaturas.....	IX
Capítulo I.....	1
Metodología.....	1
Introducción.....	2
Objetivos.....	4
Capítulo II.....	5
Fisiopatología de la sepsis y el choque séptico.....	5
Respuesta inflamatoria.....	6
Respuesta metabólica .....	19
Respuesta hemodinámica.....	30
Capítulo III.....	36
Valoración nutricional.....	36
Terapia nutricional.....	40
Nutrición enteral temprana.....	41
Nutrición trófica en choque séptico.....	48
Intolerancia gastrointestinal.....	52
Isquemia mesentérica no oclusiva: un reto diagnóstico.....	54
Recomendaciones para retraso en inicio de nutrición enteral.....	58
Conclusiones.....	60
Anexos.....	61
Bibliografía.....	64

## Resumen

El choque séptico representa una de las principales causas de mortalidad en pacientes críticos, caracterizado por disfunción orgánica, respuesta inflamatoria sistémica y un elevado riesgo de infecciones secundarias. En este contexto, la nutrición trófica surge como una estrategia de soporte nutricional que, al proporcionar pequeñas cantidades de nutrientes, busca mantener la integridad de la mucosa intestinal, reducir la translocación bacteriana y estabilizar hemodinámicamente al paciente. La presente revisión analiza el impacto de la nutrición trófica en pacientes con choque séptico, explorando sus beneficios en comparación con la nutrición enteral completa y la nutrición parenteral, sus efectos sobre la microbiota intestinal y la modulación de la respuesta inmune. A través de una revisión de literatura actualizada, se evaluó también el papel de los biomarcadores y de los métodos de monitorización de tolerancia y perfusión intestinal. Los hallazgos sugieren que la nutrición trófica no solo favorece la estabilización clínica temprana de estos pacientes, sino que también contribuye a reducir el riesgo de complicaciones hemodinámicas y gastrointestinales. Sin embargo, aún se requiere mayor investigación para optimizar su aplicación clínica, especialmente en relación con el uso de vasopresores y la monitorización constante de la función intestinal en el contexto crítico.

## **Abstract**

Septic shock is one of the leading causes of mortality in critically ill patients, characterized by organ dysfunction, systemic inflammatory response, and a high risk of secondary infections. In this context, trophic nutrition emerges as a nutritional support strategy that, by providing small amounts of nutrients, aims to maintain intestinal mucosal integrity, reduce bacterial translocation, and stabilize the patient hemodynamically. This study analyzes the impact of trophic nutrition in patients with septic shock, exploring its benefits compared to full enteral nutrition and parenteral nutrition, its effects on gut microbiota, and immune response modulation. Through a review of updated literature, the role of biomarkers and methods for assessing intestinal tolerance and perfusion was also evaluated. Findings suggest that trophic nutrition not only favors early clinical stabilization of these patients but also contributes to reducing the risk of hemodynamic and gastrointestinal complications. However, further research is needed to optimize its clinical application, particularly concerning vasopressor use and continuous monitoring of intestinal function in critical care.

## Índice de tablas

Tabla 1. Respuesta inflamatoria y fenómenos clínicos	21
Tabla 2. Fase ebb y flow de la respuesta metabólica propuesta por Cutherson	32
Tabla 3. Bases inmunológicas, metabólicas y hemodinámicas en la fisiopatología de la sepsis	46
Tabla 4. Características de una herramienta de tamizaje nutricional ideal	48
Tabla 5. Cuadro comparativo entre NOMI vs. AMI	69

## Índice de figuras

Figura 1. Respuesta inmune a la sepsis.	26
Figura 2. Respuesta hepática y barrera intestinal en sepsis.	38
Figura 3. Recomendación del aporte energético y proteico	54
Figura 4. Efectos de la nutrición enteral	56

## Anexos

Bundle de nutrición trófica en choque séptico (Propuesta de manejo)  
NRS 2002  
NUTRIC score

## Abreviaturas

- AGCC** Ácidos grasos de cadena corta
- AGL** Ácidos grasos libres
- AMI** Isquemia mesentérica aguda
- APACHE II** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
- ASPEN** American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
- CC** Cuerpos cetónicos
- CEI** Células epiteliales intestinales
- CID** Coagulación intravascular diseminada
- CLR** Receptores de lectina de tipo C
- CO<sub>2</sub>** Dióxido de carbono
- CPA** Células presentadoras de antígenos
- ESICM** European Society of Intensive Care Medicine
- ESPEN** European Society for Parenteral and Enteral Nutrition
- FAI** Fosfatasas alcalinas intestinales
- FC** Frecuencia cardiaca
- FR** Frecuencia respiratoria
- GALT** Tejido linfoide asociado al intestino
- GEB** Gasto energético basal
- GC** Glucocorticoides
- GR** Receptor de glucocorticoides
- DO<sub>2</sub>** Oferta de oxígeno
- DAMPS** Patrones moleculares asociados a daño
- IgA** Inmunoglobulina A
- IgM** Inmunoglobulina M
- IL-1** interleucina-1
- IL-6** interleucina-6
- IL-8** interleucina-8
- IMC** Índice de masa corporal

**LPS** Lipopolisacárido

**MAMPs** Patrones moleculares asociados a microbios

**NE** Nutrición enteral

**NET** Trampas extracelulares de neutrófilos

**NLR** Receptores tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos

**NO** Óxido nítrico

**NP** Nutrición parenteral

**NRS 2002** Nutritional Risk Screening 2002

**NUTRIC Score** Puntaje de Nutrition Risk In Critically ill

**iNOS** Óxido nítrico sintetasa inducible

**PAM** Péptidos antimicrobianos

**PAMPS** Patrones moleculares asociados a patógenos

**PCR** Proteína C Reactiva

**PCT** Procalcitonina

**PICS** Síndrome de inflamación-inmunosupresión y catabolismo persistente

**PRR** Receptores de reconocimiento de patrones

**REO2** Relación de extracción de oxígeno

**RG** Residuo gástrico

**RI** Respuesta de inanición

**RVS** Resistencias vasculares sistémicas

**SAHL** Hiperlactatemia asociada a la sepsis

**SCCM** Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos

**SDRA** Síndrome de distress respiratorio agudo

**SIRS** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

**SFMO** Síndrome de falla multiorgánica

**SSC** Surviving Sepsis Campaign

**SvcO2/SvO2** saturación venosa central/mixta de oxígeno

**TCA** Ácido tricarbóxico

**TG** Triglicéridos

**TGI** Tracto gastrointestinal

**TLR** Receptores tipo Toll

**TNF- $\alpha$**  Factor de necrosis tumoral alfa

**UCI** Unidad de cuidados intensivos

**VO<sub>2</sub>** Consumo de oxígeno

# Capítulo I

## Metodología

La metodología empleada se realizó mediante la búsqueda bibliográfica de revistas indexadas en bases de datos con respaldo en la comunidad científica como PubMed/MEDLINE y SciELO, así como la revisión de las recomendaciones y de las guías de manejo de ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition), ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) y ESICM (Working Group on Gastrointestinal Function within the Metabolism, Endocrinology and Nutrition - Section of the European Society of Intensive Care Medicine).

Los criterios y términos de búsqueda implementados, más no únicamente limitados, fueron: “sepsis”, “choque circulatorio y séptico”, “nutrición enteral”, “ nutrición enteral en choque séptico” en idioma español, inglés, portugués y alemán.

Las figuras y tablas se diseñaron con la aplicación digital Keynote.

El bundle final es una síntesis que procura integrar los conceptos de la revisión sistemática.

## Introducción

La sepsis es una condición clínica frecuente caracterizada por una respuesta orgánica desregulada del huésped frente a un ataque infeccioso, la cual se asocia a una alta morbilidad y, cuando se acompaña de hipotensión persistente con requerimiento vasopresor y niveles elevados de lactato a pesar de una reanimación adecuada, puede incrementarse la mortalidad hasta un 40%. (1-3)

El desarrollo de la sepsis puede predisponer al daño simultáneo y secuencial de órganos, y con ello la ruptura de los mecanismos homeostáticos del paciente y la imposibilidad de responder adecuadamente frente a la agresión. La vasodilatación arterial sistémica, el edema pulmonar no cardiogénico, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) con su consecuente hipoxia e incluso el síndrome de falla multiorgánica (SFMO) se encuentran entre las respuestas que la sepsis desencadena en el organismo. (1-3)

Las teorías de respuesta metabólica al trauma y estrés fisiológico tienen un contexto histórico desde el siglo XVIII cuando Hunter, cirujano y biólogo británico, consideraba que la respuesta biológica al estrés tenía un índole benéfico, postulando que durante el trauma existe un proceso de especial importancia que no pertenece al daño, sino al intento de cura. En 1920 Aubb comienza a relacionar la respuesta del metabolismo con la severidad del choque describiendo que la disminución del metabolismo basal es directamente proporcional a la severidad. Sin embargo, no es sino hasta 1942 cuando Cuthberson, elabora las bases de la respuesta metabólica a una agresión determinando los conceptos de edema secundario e inflamación traumática. (4)

Con base en las recomendaciones de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis (SSC), se ha demostrado que la implementación de una reanimación adecuada, junto con el control del foco infeccioso y una antibioticoterapia agresiva son la piedra angular en la reducción la mortalidad del paciente séptico. (1) Sin embargo, la terapia nutricional y el soporte metabólico oportunos permitirían no solo satisfacer las necesidades que exhibe el paciente

en cuanto a energía, nitrógeno y otros nutrientes, sino también modificar proactivamente el sistema inmunitario para preparar una respuesta más efectiva ante la infección, la sepsis y la agresión metabólica. Entre las características clínicas que frecuentemente han excluido el inicio de soporte metabólico se encuentran la inestabilidad hemodinámica, el no reconocimiento de parámetros bioquímicos y de perfusión tisular, así como datos de intolerancia alimentaria.

Para evitar la desnutrición y sus consecuencias sobre la función orgánica en la fisiopatología de sepsis, la intervención nutricional debería tener como objetivos proveer cantidades adecuadas de nutrientes para contrarrestar las alteraciones metabólicas que ocurren durante el estrés metabólico y prevenir el desarrollo de complicaciones secundarias a esta condición, como el fracaso multiorgánico y la sobreinfección, reducir la estancia hospitalaria y un mejor proceso de recuperación.

Aunque las recomendaciones actuales de las guías y el consenso de expertos se inclinan hacia la posibilidad de iniciar la nutrición enteral en pacientes con choque que reciben dosis bajas a moderadas de vasopresores, las definiciones imprecisas sobre las dosis de vasopresores hacen que estas guías sean menos precisas para su aplicación en la práctica clínica diaria.

## Objetivos

### Objetivo general

- Determinar el impacto de la nutrición trófica en la evolución clínica de los pacientes en estado de choque séptico con base en la influencia de la función gastrointestinal, el perfil inflamatorio y metabólico con el fin de establecer una propuesta integral que optimice el manejo de estos pacientes.

### Objetivos específicos

- Revisar la literatura relacionada a la fisiopatología de la sepsis y su respuesta inmunológica.
- Analizar las recomendaciones internacionales y los criterios para inicio de nutrición enteral en sepsis.
- Diseñar una propuesta de manejo de nutrición enteral trófica en los pacientes con choque séptico.
- Enfatizar el reconocimiento de complicaciones y contraindicaciones para el inicio de nutrición enteral.

## Capítulo II

### Fisiopatología de la sepsis y el choque séptico

La sepsis se define como una respuesta desregulada del huésped frente a un agente infeccioso, asociado a profundas anomalías regionales, microvasculares, hemodinámicas, metabólicas, endocrinas e inmunitarias que causan disfunción orgánica potencialmente mortal. (1,2) Cuando la sepsis avanza sobre el espectro clínico y fisiopatológico de severidad sobreviene el choque séptico, por lo tanto, se caracteriza por un desbalance entre la oferta de oxígeno ( $DO_2$ ) y demanda de oxígeno ( $VO_2$ ) necesario para satisfacer el metabolismo celular. Además, el choque séptico se asocia con anomalías metabólicas profundas, incluida la elevación persistente del lactato sérico y la disfunción multiorgánica. (5)

Las investigaciones de Max Henry Weil y Herbert Shubin en su reclasificación del estado de choque en 1971 fueron fundamentales para redefinir la comprensión sobre los estados de choque. (6) Antes de su trabajo, el choque se clasificaba principalmente como un fallo del sistema cardiovascular sin distinciones claras entre sus diferentes formas. Weil y Shubin introdujeron un sistema de clasificación más detallado, que reconocía los diversos mecanismos fisiopatológicos subyacentes en los diferentes tipos de choque.

Un punto clave de la clasificación de Weil y Shubin fue su enfoque en el choque distributivo, particularmente su fisiopatología, que es distinta del choque hipovolémico y cardiogénico. El choque distributivo, especialmente en la sepsis, a menudo presenta una vasodilatación profunda, lo que conduce a una perfusión tisular insuficiente incluso cuando el gasto cardíaco es normal o elevado. Señalaron que el manejo del choque distributivo requiere enfoques terapéuticos específicos, como el uso de vasopresores y la resucitación con líquidos, para restaurar el tono vascular y la perfusión.

Su trabajo sentó las bases para la comprensión moderna del choque séptico, donde intervenciones como la terapia dirigida por objetivos tempranos y el uso de vasopresores se

han vuelto estándar. También ayudó a diferenciar entre los diversos tipos de choque, permitiendo terapias más específicas basadas en la causa subyacente en lugar de un enfoque único para todos los casos de choque.

Investigaciones recientes han optado por clasificar el estado de choque en diferentes fenotipos con base en el comportamiento subyacente, de manera tal que sea posible individualizar las estrategias terapéuticas más allá de un diagnóstico temprano, la resucitación con líquidos, el uso de vasopresores y la antibioticoterapia dirigida.

Identificar subgrupos específicos de pacientes que no responden a la terapia convencional es crucial para desarrollar intervenciones dirigidas. Por ejemplo, la sepsis puede ser estratificada en diferentes fenotipos según la respuesta del huésped predominantemente desregulada. Estos fenotipos pueden incluir desde hiperinflamatorios hasta inmunosuprimidos o fenotipos mixtos. Las estrategias personalizadas para el choque séptico pueden abarcar diversas intervenciones, como terapias inmunomoduladoras, soporte extracorpóreo (por ejemplo, hemoadsorción u oxigenación por membrana extracorpórea) o terapias dirigidas basadas en vías moleculares o celulares específicas involucradas en la patogénesis de la sepsis. (7,8)

A continuación se describen las bases fisiológicas y fisiopatológicas del choque séptico desde un perfil inmunológico, metabólico y hemodinámico.

## **Respuesta inflamatoria**

Las cascadas moleculares desencadenadas por una infección grave son complejas, dinámicas en el tiempo y, al menos parcialmente, dependientes de los factores de virulencia particulares del patógeno invasor. Es esperable y beneficioso que el sistema inmune logre responder con signos clínicos de inflamación frente a un agente microbiológico. El sistema inmune logra iniciar esta respuesta a partir de una serie de elementos celulares y humorales,

los cuales participan en dos grandes respuestas: la respuesta inmune innata y la respuesta inmune adaptativa, que trabajan de forma consecutiva y complementaria. (5)

Aunque característicamente la sepsis suele asociarse a una respuesta inflamatoria sistémica temprana, también hay un componente significativo de inmunosupresión que ocurre tanto en las etapas tempranas como tardías de la enfermedad. La regulación ascendente de las vías proinflamatorias y antiinflamatorias conduce a la liberación sistémica de citocinas, mediadores y moléculas relacionadas con los patógenos, lo que resulta en la activación de las cascadas de coagulación y complemento. (7-9)

El reconocimiento de patrones moleculares derivados de patógenos (PAMPs), por ejemplo, endotoxinas, exotoxinas, lípidos o secuencias de ADN; o patrones moleculares asociados a daño (DAMPs), como señales de peligro endógenas derivadas del huésped, son el punto de partida. Estas moléculas activan receptores específicos (receptores tipo Toll, TLR) en la superficie de las células presentadoras de antígenos (CPA) y monocitos, iniciando el síndrome clínico de la sepsis a través de la transcripción de genes implicados en la inflamación, el metabolismo celular y la inmunidad adaptativa. (9)

La unión de PAMPs y DAMPs a los TLRs en CPA y monocitos resulta en la transducción de señales, causando la translocación del factor nuclear kappa de células B activadas (NF- $\kappa$ B) al núcleo celular. Esto conduce a la expresión de genes de activación temprana, que incluyen varias interleucinas proinflamatorias (IL), como IL-1, IL-12, IL-18, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interferones (IFN). Estas, a su vez, activan otras citocinas (por ejemplo, IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8), las vías de complemento y coagulación, y, por retroalimentación negativa, la regulación descendente de componentes del sistema inmunológico adaptativo. (9) Estos procesos se pueden observar durante las primeras etapas de la enfermedad séptica por un aumento tanto de citocinas proinflamatorias como antiinflamatorias. El efecto neto sobre el fenotipo inmunológico (hiporrespuesta e hiperrespuesta) sigue siendo altamente individualizado y provoca considerables dificultades diagnósticas. (7 - 9)

## **Respuesta inmune innata**

Es la primer línea de defensa del organismo, es la responsable de levantar una respuesta de protección inicial ante una exposición antigénica. Cuenta con una serie de características que le permiten realizar esta tarea de forma efectiva. Primero, está destinada a ser una respuesta aguda, su reacción va desde un inicio inmediato hasta algunas horas de evolución. Segundo, por su función centinela debe de ser capaz de reconocer una gran cantidad de antígenos. Tercero, puede reclutar y activar unidades celulares por medio de citoquinas y quimiocinas. Por último, dado su tiempo de reacción y su carácter inespecífico e independiente del antígeno el sistema innato tiene poca capacidad de inducir una respuesta de memoria. (10)

Para llevar a cabo estas funciones el sistema innato cuenta con elementos celulares y proteicos que le permiten desarrollar sus funciones de vigilancia y defensa. Cuenta con receptores de reconocimiento, sistema de complemento, citoquinas y quimiocinas que alertan, activan y reclutan los elementos celulares. Las células que desarrollarán esta respuesta son: células presentadoras de antígenos, células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos), granulocitos, células NK y células linfoides innatas. (10) Los neutrófilos forman una parte significativa de la primera línea de defensa contra los patógenos. Las infecciones bacterianas graves inducen la liberación de formas maduras e inmaduras de neutrófilos desde la médula ósea a través de la maduración de granulocitos de emergencia. Cuando se activan a través de PAMPs o DAMPs, los neutrófilos inmaduros muestran una capacidad reducida de fagocitosis y de explosión oxidativa. (9, 10)

## **El sistema del complemento en la sepsis**

Los productos de activación del complemento (C3a, C4a y C5a) están elevados en las primeras etapas de la sepsis. Fisiológicamente, C5a está asociado con la quimiotaxis de neutrófilos hacia el sitio de infección. Al unirse C5a al receptor C5a, los neutrófilos se transforman en células migratorias con la capacidad de ingresar al tejido inflamado y eliminar

patógenos y restos celulares. En este contexto, los PAMPs y DAMPs inducen la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), enzimas granulares y especies reactivas de oxígeno (ROS) durante el estallido oxidativo, lo que, a su vez, desplaza el equilibrio de la coagulación hacia la actividad protrombótica, mientras que la fibrinólisis se inhibe. Como resultado, se inicia la trombosis microvascular diseminada y ocurre el consumo de factores de coagulación, que es el sello distintivo de la coagulación intravascular diseminada (CID). Una activación excesiva de C5a en la sepsis agrava la inflamación sistémica, induce la apoptosis progresiva de los linfocitos y se produce la migración de neutrófilos hacia la microvasculatura, más daño tisular, trombosis y, finalmente, falla multiorgánica. (9 - 11)

### **Respuesta inmune adaptativa**

La inmunidad adaptativa genera una respuesta inmune que tiene tres características fundamentales: 1) discriminar los antígenos propios de los extraños, 2) organizar una respuesta específica contra un antígeno foráneo y 3) ser capaz de crear memoria inmunológica, es decir, la capacidad de reconocer un antígeno extraño ante una reexposición y montar una reacción rápida y altamente efectiva. Para llevar a cabo esta respuesta, la inmunidad adaptativa utiliza elementos celulares y humorales. Los linfocitos T y B tendrán el papel principal en esta reacción inmune y los anticuerpos desarrollarán el papel humoral. Todo esto es posible únicamente con una adecuada comunicación entre ambas respuestas inmunológicas y entre las unidades celulares descritas. Los puntos claves de esta comunicación serán la interacción entre las células presentadoras de antígenos (CPA, como: células dendríticas, macrófago, linfocito B, fibroblastos y células epiteliales) y el linfocito T y B. Así como la activación de células B y de linfocitos citotóxicos. (11)

Cuando esta respuesta inflamatoria se vuelve desregulada o desproporcionada puede sobrevenir el daño orgánico, lo cual confiere un riesgo distinto a la respuesta inflamatoria normal del cuerpo humano. Desde una perspectiva fisiopatológica, la sepsis se ha considerado a menudo como un síndrome que evoluciona desde un estado inicial de

inflamación sistémica e hipermetabólica hacia una fase más prolongada de inmunosupresión, caracterizada por el agotamiento de los linfocitos y la apoptosis, la disminución de la capacidad de los monocitos y macrófagos para liberar citocinas proinflamatorias y la aparición de infecciones secundarias. (12,13) Sin embargo, los paradigmas más nuevos sugieren que el sistema inmunológico abarca dos direcciones opuestas al mostrar signos tanto de inflamación excesiva como de supresión inmunológica.

El grado de inflamación y supresión inmunológica varía entre individuos y está determinado tanto por factores relacionados con el huésped (heterogeneidad genética, edad y comorbilidades), el patógeno (carga, tipo y virulencia) y la terapia (momento, adecuación). Recientemente, esto también se ha denominado tormenta de citocinas o un desequilibrio entre los DAMPS y los PAMPS. (2, 13,14)

En la tabla 1 se describen las diferencias principales entre la respuesta inmune innata y adaptativa, así como los fenómenos clínicos variables en la fisiopatología de la sepsis.

<b>Aspecto</b>	<b>Descripción</b>
<b>Respuesta inflamatoria</b>	Respuesta inicial del sistema inmune desencadenada por PAMPs y DAMPs que activa vías inflamatorias, metabólicas y adaptativas. Involucra cascadas de coagulación y complemento, con efectos individuales variables.
<b>Respuesta inmune innata</b>	Primera línea de defensa. Respuesta aguda, inespecífica, con células centinela (CPA, neutrófilos, macrófagos, células NK) y elementos humorales (citoquinas, complemento). Rápida pero sin memoria.
<b>Sistema del complemento en sepsis</b>	Complemento activado (C3a, C4a, C5a) induce quimiotaxis de neutrófilos, formación de NETs, inflamación sistémica y desequilibrios pro/anticoagulantes, contribuyendo al daño microvascular.
<b>Respuesta inmune adaptativa</b>	Inmunidad específica con linfocitos T y B, anticuerpos e interacción CPA-linfocitos. Alta especificidad, memoria inmunológica, y reacción más rápida ante reexposición.
<b>Fenómenos clínicos: Hiperinflamación</b>	Hiperestimulación de PRRs (TLRs, NLRs) por PAMPs/DAMPs. Liberación excesiva de citocinas, NETosis, daño tisular, trombosis y falla multiorgánica. Inflamasomas clave en regulación.
<b>Fenómenos clínicos: Hipoinflamación</b>	Inmunoparálisis con supresión de linfocitos, reprogramación epigenética, menor producción de citoquinas y mayor susceptibilidad a infecciones secundarias. Compromete recuperación.
<b>Síndrome PICS</b>	Estado persistente de inflamación, inmunosupresión y catabolismo. Asociado con daño celular, pérdida muscular, mala cicatrización, infecciones recurrentes y deterioro funcional. Poca sensibilidad en biomarcadores actuales.

Tabla 1. Respuesta inflamatoria y fenómenos clínicos

## **Fenómenos clínicos**

### **Respuesta hiperinflamatoria**

La respuesta inmunitaria, inicialmente protectora, puede desequilibrarse debido a la estimulación persistente de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), como los receptores tipo Toll (TLR), los receptores tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NLR) y los receptores de lectina de tipo C (CLR). Estos receptores detectan PAMPs y DAMPs, lo que idealmente conduce a la eliminación de patógenos y la restauración de la homeostasis. Sin embargo, en la sepsis, esta respuesta equilibrada a menudo se altera, lo que conduce a una inflamación excesiva y daño tisular, un estado denominado hiperinflamación. (13-17)

Esta respuesta hiperinflamatoria, se caracteriza por liberación sistémica de citocinas y otros mediadores inflamatorios, lo que provoca daño tisular y disfunción orgánica. Esta fase se alinea con el concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), pero también reconoce el daño potencial de las respuestas inflamatorias descontroladas. Los neutrófilos desempeñan un papel fundamental en esta fase, contribuyendo a la hiperinflamación mediante la liberación de proteasas y especies reactivas de oxígeno y la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Si bien las NET son esenciales para la defensa antibacteriana, la NETosis excesiva puede provocar daño tisular, trombosis y falla orgánica. (18,19)

Asimismo, los inflamasomas, complejos proteicos de alto peso molecular fundamentales para el sistema inmunológico, desempeñan un papel crucial en la sepsis. Estas maquinarias activan las caspasas inflamatorias y las citocinas de la familia IL-1. Su activación involucra varios componentes, como los receptores de membrana plasmática, mediadores citoplasmáticos y elementos intrínsecos. La detección de PAMPs y DAMPs desencadena estos inflamasomas, iniciando una respuesta inmunitaria crítica contra la sepsis. (20) La regulación de la actividad de los inflamasomas es vital para modular la respuesta

inmunitaria en la sepsis. Las nuevas estrategias terapéuticas se centran en mitigar la sobreactivación de los inflamasomas. Esto incluye bloquear receptores específicos e inhibir mediadores involucrados en su activación, así como dirigirse a las citocinas que procesan, como IL-1 $\beta$  e IL-18. (21)

### **Respuesta hipoinflamatoria**

La respuesta hipoinflamatoria, también conocida como inmunoparálisis, está marcada por una respuesta inmune reducida, confiriendo mayor susceptibilidad a un segundo proceso infeccioso y complicando el proceso de recuperación. Esta fase envuelve la supresión de varias células inmunes, incluyendo linfocitos T y B, su agotamiento, y reprogramación mediante cambios epigenéticos, de igual manera contribuyendo a un segundo proceso infeccioso y reactivación viral. Los monocitos y macrófagos frecuentemente exhiben un estado de tolerancia inmunológica en sepsis, con una menor producción de citoquinas proinflamatorias y alteración en la expresión genética. (22-24)

Desenlaces fatales en el choque séptico se han asociado a un deterioro funcional pronunciado de los linfocitos B, lo que resulta en una disminución en la producción de IgM tras la estimulación y una disminución general en los niveles de IgM. Los subgrupos de linfocitos B periféricos en el choque séptico difieren significativamente de los de pacientes sanos. Los sobrevivientes de sepsis tienen un número significativamente mayor de linfocitos B circulantes que los no sobrevivientes, especialmente en las primeras 24 horas después del inicio de la sepsis. Este efecto puede atribuirse a la liberación de IgM, un anticuerpo natural especialmente importante en la lucha contra bacterias gramnegativas. La hipótesis de la protección de los linfocitos B mediante IgM se apoya en la observación de que en los sobrevivientes de sepsis o choque séptico se han detectado niveles elevados de anticuerpos IgM circulantes en comparación con los no sobrevivientes en las primeras 24 horas de la enfermedad. (9)

### **Síndrome de inflamación-inmunosupresión y catabolismo persistente**

El daño celular y orgánico posterior resulta de ataques complejos que involucran activación endotelial, coagulopatía, alteraciones en la microcirculación, deterioro de la función mitocondrial, aumento de la apoptosis, aumento de la permeabilidad intestinal y alteración del metabolismo de la glucosa y las proteínas. Este estado patológico generalmente se asocia con un catabolismo proteico continuo con pérdida de masa muscular, insuficiencia orgánica persistente, debilidad neuromuscular, caquexia, mala cicatrización de heridas, infecciones recurrentes y deterioro cognitivo, y se ha definido como síndrome de inflamación-inmunosupresión y catabolismo persistente (PICS). Los pacientes que desarrollan este síndrome clínico tienen dificultad para recuperar su independencia funcional, requieren mayor atención hospitalaria y peores resultados en supervivencia. (25,26)

Cada uno de los términos dentro del síndrome PICS tiene indicadores sugeridos. En la descripción original de Gentile y colegas:

- **Persistente:** se definió como una estancia en la UCI de  $\geq 10$  días o una hospitalización prolongada de  $> 14$  días.
- **Inflamación:** se caracterizó por proteína C reactiva (PCR)  $> 1.5$  mg/L.
- **Inmunosupresión:** como un recuento total de linfocitos  $< 0.80 \times 10^9/L$ .
- **Catabolismo:** con albúmina sérica  $< 3.0$  g/dL, índice de altura de creatinina  $< 80\%$ , pérdida de peso  $> 10\%$ , IMC  $< 18$  durante la hospitalización o proteína de unión a retinol  $< 10$  mg/dL.

Existe heterogeneidad en la definición de PICS. Mira y sus colegas propusieron valores de corte similares, pero sugirieron un umbral de PCR más bajo ( $> 0.5$  mg/L como marcador de inflamación) y una estancia en UCI superior a 14 días. En ambas definiciones, no está claro en qué momento deben registrarse estos resultados sanguíneos. La base de estos valores de corte no ha sido completamente establecida, lo que contribuye a la variabilidad en la definición.

Otras modificaciones de la definición original de PICS incluyen agregar un nivel de prealbúmina <10 mg/dL como marcador de catabolismo, aclarar que los resultados de sangre deben ser del mismo día, y un diferente corte de PCR de >30 mg/L. Un estudio propuso que se podría inferir PICS si uno o más de los indicadores para los tres componentes (inflamación, inmunosupresión y catabolismo) fueran positivos. Otro estudio dio tanto una definición de PICS clínica como una definición positiva para marcadores de PICS. El PICS clínico se describió como una estancia en UCI  $\geq 14$  días, tres o más complicaciones infecciosas, y evidencia de catabolismo, ya sea por pérdida de peso de >10%, IMC <18 o albúmina <30 g/L durante la hospitalización. La definición de marcador positivo de PICS se determinó si, durante los primeros 30 días de hospitalización, los pacientes tenían  $\geq 2$  días de inmunosupresión (recuento total de linfocitos  $< 0.8 \times 10^9/L$ ),  $\geq 2$  días de inflamación (PCR >50 mg/L) y un estado catabólico como se describe en su definición de PICS clínica. (25,26)

Es poco probable que estos biomarcadores diagnósticos actualmente utilizados sean lo suficientemente sensibles o específicos como para permitir la identificación temprana de pacientes con PICS y un tratamiento individualizado y específico. La variedad de cambios genéticos y moleculares asociados con PICS sugiere que probablemente existen muchos otros biomarcadores de inflamación, inmunosupresión y catabolismo que podrían tener una mayor sensibilidad o especificidad, pero actualmente se han completado pocos estudios de validación de dichos biomarcadores.

Las guías sugieren que la nutrición enteral temprana dentro de las primeras 48 horas tras la admisión en la UCI podría ser efectiva para mejorar el estado nutricional y reducir la inflamación. Además, las guías también sugieren que una mayor suplementación proteica podría mejorar los resultados al preservar la masa muscular y reducir la mortalidad. Sin embargo, dado el fenómeno de resistencia anabólica que ocurre en enfermedades críticas, que puede reducir hasta un 60% la respuesta sintética, es poco probable que la suplementación proteica por sí sola sea efectiva para prevenir el catabolismo en el síndrome PICS.

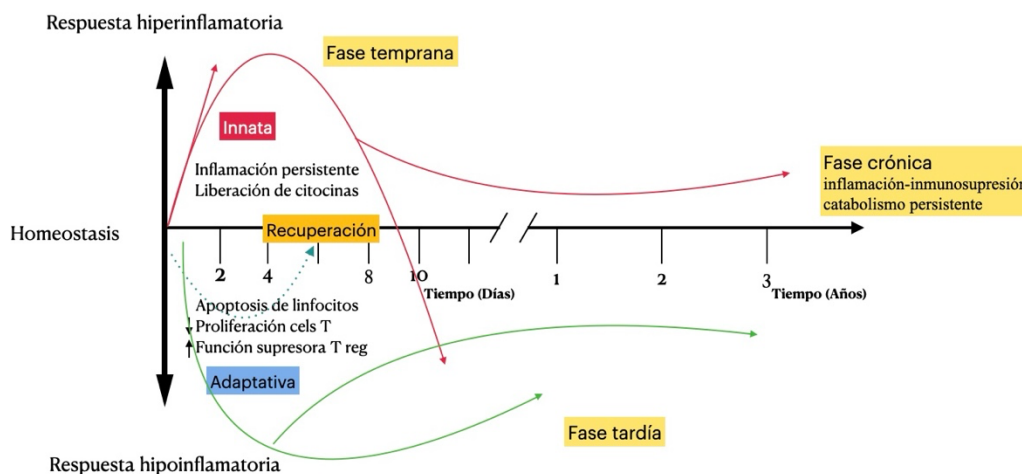


Figura 1. **Respuesta inmune a la sepsis.**

Adaptado: Santacrose, E. et al. Advances and Challenges in Sepsis Management: Modern Tools and Future Directions. Cells 2024, 13, 439. <https://doi.org/10.3390/cells13050439>

### **Función del eje hepático y la barrera intestinal en sepsis**

El intestino contiene el 60-70% del tejido linfoide del organismo y sus funciones de barrera tienen mecanismos complejos. Por un lado, la ingesta estimula la secreción de IgA en las glándulas salivares y del tracto biliar, que se une a las bacterias en la luz intestinal y previene así el ataque bacteriano a las células epiteliales intestinales, y la posterior inflamación local. Por otro lado, las placas de Peyer contienen linfocitos B y T que mantienen un estado inflamatorio permanente fisiológico de la mucosa intestinal. Las células de Kupffer en el hígado y bazo actúan también como barrera para las bacterias y las endotoxinas que penetran más allá del epitelio intestinal y del tejido linfático regional. Aunque la barrera epitelial íntegra y el sistema inmune adecuado son fundamentales para un correcto funcionamiento, la evidencia sugiere que la inmunidad celular juega un papel secundario en presencia de una mucosa intestinal íntegra en caso de inmunosupresión, sin que exista una mayor translocación bacteriana por la depleción de células T. (27,28)

En un intestino intacto, las barreras bioquímicas, físicas e inmunológicas defienden contra los patógenos intraluminales y preservan las respuestas antiinflamatorias derivadas del intestino. La activación de las vías inmunitarias e inflamatorias relacionada con el choque séptico incita una tormenta de citocinas. Las citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina-1 (IL-1) y la interleucina-6 (IL-6) promueve la ruptura de las defensas de barrera. Hay modelos experimentales que demuestran una expresión elevada de citoquinas procedentes de linfocitos intestinales, tras una agresión o isquemia, y también que la ausencia de nutrientes en la luz intestinal produce una disminución de la actividad linfocitaria y de la secreción intestinal de IgA. Este fenómeno revierte con la administración intraluminal precoz de nutrientes, tanto a nivel local, como en otros órganos a distancia como el pulmón. (27,28)

Otro fenómeno vinculado a la inmunidad es la activación a distancia de los polimorfonucleares como consecuencia de la falta de nutrientes en la luz intestinal. La prolongada estimulación de macrófagos da lugar a una excesiva producción de citoquinas y a la pérdida de los mecanismos de defensa. Estudios experimentales han demostrado que tras un politraumatismo, choque, cirugía cardíaca o vascular se produce una activación de los polimorfonucleares, desde el intestino a otros órganos distales, así como de mediadores inflamatorios como las proteínas de contacto ICAM-1 y las citoquinas IL1, IL6 y IL8. (29-31)

Estos cambios se atribuyen a una disminución del flujo mesentérico y una pérdida de la disponibilidad de oxígeno en la mucosa intestinal asociada a una vasoconstricción del lecho esplácnico. Esta lesión de la mucosa sería la responsable del aumento de la permeabilidad intestinal y de la translocación bacteriana, entre otras causas. (32) Además, la hipótesis de la lesión intestinal como inicio del síndrome de falla multiorgánica puede explicarse no sólo por un mantenimiento de la translocación bacteriana sino también por la mediación de citoquinas liberadas por el intestino en condiciones de isquemia. (33)

La alteración de la estructura intestinal puede condicionar malabsorción, disfunción de la motilidad, translocación bacteriana, y disfunción sistema inmune. El deterioro de la absorción y secreción de fluidos intestinales, da lugar a una distensión intestinal y alteración de la motilidad. La disminución del flujo mesentérico y los cambios en la flora bacteriana también influyen en la actividad motora intestinal. La malabsorción es uno de los fenómenos más frecuentes y fácilmente reconocibles. Generalmente provoca diarrea, aunque puede provocar también desnutrición. De hecho, algunos estudios han sugerido que la hipoalbuminemia juega un papel fundamental encontrando una mayor incidencia de diarrea en pacientes con hipoalbuminemia. Los cambios estructurales, tales como la atrofia de las vellosidades, el edema y la isquemia afectan a la absorción por la disminución del área con capacidad de absorción intestinal, así como por la reducción del transporte de la mucosa y de la actividad enzimática de la misma. De igual manera, la disminución del flujo mesenterico deteriora aún más la capacidad de absorción. Los trastornos de la motilidad intestinal también aparecen en respuesta a la severidad de la enfermedad. La diarrea puede ocurrir hasta en un 40% de los casos, pero tal vez, la alteración más frecuente es la disminución de la motilidad gastrointestinal. (33-35)

La presencia de células epiteliales intestinales (CEI) y los componentes del moco actúan como la primera línea de defensa para mantener la barrera intestinal. La barrera epitelial y vascular intestinal, situada justo debajo del moco, está compuesta por una monocapa de células, y esta monocapa epitelial actúa como una barrera protectora, restringiendo el paso de patógenos, toxinas y antígenos desde la luz intestinal hacia el sistema linfático mesentérico y la circulación sanguínea. El moco suministra carbohidratos a las bacterias comensales, inhibe la apoptosis epitelial y aumenta la liberación de componentes de células inmunitarias al actuar como una trampa viscosa para los péptidos antimicrobianos e inmunoglobulinas. (36)

Además, el epitelio intestinal genera grandes cantidades de péptidos antimicrobianos (PAM) y fosfatasas alcalinas intestinales (FAI). Los PAM matan o inactivan rápidamente bacterias mediante la secreción de lisozimas, la regulación de respuestas inmunes innatas

posteriores y la interferencia con la síntesis de la pared celular bacteriana, entre otros mecanismos de defensa inmunitaria que han evolucionado con el tiempo. (36)

### **Barrera inmunitaria**

Las células inmunitarias en el intestino forman una segunda línea de defensa para mantener la barrera intestinal. Existen folículos linfáticos ricos en la capa propia de las mucosas y submucosas, incluyendo folículos linfáticos aislados y agregados. Considerando su distribución en la pared intestinal, las células inmunitarias intestinales incluyen principalmente folículos linfáticos intestinales, linfocitos intraepiteliales y linfocitos en la capa propia de la mucosa. La barrera epitelial intestinal está protegida por los linfocitos intraepiteliales locales, que activan rápidamente las respuestas de citocinas de células *T helper* (Th1) dirigidas a un epitelio infectado o estresado.

La barrera intestinal, tanto física como inmunológica, es crucial para la protección frente a la sepsis y la translocación bacteriana, especialmente en situaciones de estrés como el choque séptico. La disfunción de esta barrera puede llevar a la entrada de patógenos y toxinas en la circulación, lo que exacerba la inflamación sistémica. El moco, las uniones estrechas entre las células epiteliales y la actividad de las células inmunitarias locales juegan un papel clave en mantener la integridad de esta barrera.

En el contexto de la sepsis, el daño a esta barrera puede ser un factor crucial que contribuye a la diseminación de infecciones y a la inflamación sistémica. Los mecanismos de defensa de la barrera intestinal, como la producción de IgA y la actividad de las células dendríticas, subrayan la importancia de un sistema inmunológico intestinal funcional para prevenir la progresión de infecciones hacia la circulación sistémica. (37)

## Defensa inmunológica del hígado

El hígado es también un tejido clave en la inmunidad. Las células endoteliales sinusoidales hepáticas, los macrófagos, las células estrelladas, los linfocitos y las células biliares constituyen la mayoría de las células no parenquimatosas del hígado. Las células sinusoidales forman la capa interna del lecho capilar hepático, donde se mezcla la sangre rica en nutrientes de la vena porta y la sangre rica en oxígeno de la arteria hepática, contribuyendo a la vigilancia inmunológica al detectar y capturar patógenos, presentando antígenos y eliminando productos de desecho macromolecular de la sangre. Después de la sepsis, junto con la disfunción intestinal, los PAMPs y los DAMPs del intestino viajan a través de la circulación portal o el tracto biliar hacia el hígado. En el hígado, las células efectoras reconocen estos patógenos o componentes y activan respuestas inmunológicas. Los TLR en los macrófagos y otras células hepáticas son activados por los componentes endógenos de las células del huésped que están muriendo, lo que lleva a respuestas inflamatorias que pueden contribuir a una inflamación excesiva y alteraciones metabólicas. (38)

## Respuesta metabólica

La magnitud de la respuesta metabólica a la enfermedad varía con el tipo y gravedad de la agresión, y evoluciona con el tiempo. La respuesta aguda se divide en dos fases, descritas por Cuthbertson: *ebb* y *flow*. La respuesta metabólica a la lesión incluye una fase temprana, una fase catabólica y una tercera fase de recuperación anabólica. Aunque la fase temprana es breve y está marcada por una reducción en el consumo de oxígeno y el gasto de energía, la *fase flow* se caracteriza por catabolismo, resistencia a la insulina y aumento de gasto energético basal (GEB), que puede continuar durante semanas después de la lesión. En la fase de recuperación, los procesos metabólicos y el uso de fuentes exógenas de nutrientes se normalizan. (39)

**La fase ebb** (también denominada 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 la caída del gasto cardíaco y, con ello, la disminución del  $DO_2 - VO_2$ , el GEB y la temperatura corporal; todo ello asociado con un aumento de las concentraciones sanguíneas de la glucosa, lactato y ácidos grasos libres (AGL). (39-41)

**La fase flow** (reconocida como la fase de hipermetabolismo) se desarrolla en el período posreanimación luego de alcanzada la estabilidad hemodinámica y la correcta saturación tisular de oxígeno. Durante la fase flow existe un aumento del GC, la frecuencia cardíaca (FC) y respiratoria (FR), del  $DO_2$  y  $VO_2$ , 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  $VO_2$  y la producción de dióxido de carbono ( $CO_2$ ). Se ha reportado que el gasto energético alcanza un pico máximo entre 3 y 4 días después de ocurrido el trauma, para después disminuir progresivamente. No obstante, el gasto energético puede persistir elevado incluso hasta el décimo día postrauma. (39-41)

El gasto energético suele incrementarse entre 1,5-2,0 veces sobre los propios del estado basal del individuo, pero suelen observarse aumentos mayores en la dependencia del tipo y la gravedad del estrés. La intensidad de la respuesta metabólica se encuentra en estrecha relación con el traumatismo y la cantidad de mediadores inflamatorios activados. (41)

Fase ebb	Fase flow	
Choque hipovolémico Hipometabolismo Hipodinámica (<24h)	Catabolismo Fase aguda Hipermetabolismo Hiperdinámica (3-7 días)	Anabolismo Fase crónica (>7 días)
Intensa actividad Neuroendocrina ↓GC - ↓Presión arterial Perfusión tisular DO <sub>2</sub> - ↓VO <sub>2</sub> ↑ Lactato ↑ RVS Temperatura ↑ Vasoconstricción GEB Producción de CO <sub>2</sub> Glucemia ↑ AGL	Glucagón ↑ Cortisol Glucocorticoides Catecolaminas Citocinas Excreción de N <sub>2</sub> GEB ↑ DO <sub>2</sub> ↑ VO <sub>2</sub> ↑ FC ↑ FR ↑ T Producción de CO <sub>2</sub> GC ↓ RVS	Hipermetabolismo Respuesta hormonal

Tabla 2. Fase ebb y flow de la respuesta metabólica propuesta por Cutherson.

Adaptado: Borges M, Matos A, Sánchez Nava. (2022) Manual Código Sepsis. Editorial Distribuna.

### Metabolismo de ácidos grasos libres en la sepsis

Los ácidos grasos de cadena larga y media se producen a través de la descomposición de triglicéridos (TG) en el tejido adiposo y hepático, mientras que los ácidos grasos de cadena corta provienen de la fibra dietética no digestible producida por la fermentación microbiana intestinal. Los ácidos grasos saturados se clasifican como tipos importantes de MAMP (patrones moleculares asociados a microbios), los cuales pueden inducir inflamación al unirse a receptores de reconocimiento de patrones, en particular a los receptores (TLR). Niveles elevados de ácidos grasos libres se encuentran en diversos trastornos metabólicos relacionados con enfermedades como la diabetes y la obesidad.

Los niveles de TG en suero suelen estar elevados debido a un aumento en la oxidación total de grasa corporal y una disminución en la hidrólisis de TG durante la sepsis; las causas subyacentes pueden ser la desregulación de la respuesta del huésped al lipopolisacárido. El LPS y las citocinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 inducen rápidamente la síntesis de ácidos grasos y TG hepáticos. El TNF- $\alpha$  también puede estimular la acumulación de lípidos en el hígado, inhibir la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo y reducir la depuración de lipoproteínas. Al mismo tiempo, niveles altos de endotoxinas inhiben la actividad de la lipoproteína lipasa, lo que eleva los TG plasmáticos y hace que aumenten los niveles de AGL durante la sepsis. Los niveles elevados de AGL inducen inflamación sistémica y resistencia a la insulina, lo que aumenta los niveles de glucosa en sangre. Además, el exceso de AGL no esterificados en plasma, unidos a la albúmina, puede filtrarse a través de glomérulos dañados y ser reabsorbidos por células tubulares proximales renales, lo que conduce a daños en estas células. Además, inhibir la adipogénesis puede reducir la inflamación y el daño orgánico en la sepsis. (42)

### **Metabolismo del colesterol en la sepsis**

Asimismo, el colesterol, uno de los importantes MAMPS, juega un rol significativo en la aparición y desarrollo de enfermedades metabólicas. La activación excesiva de los TLR y las señales del inflammasoma puede llevar a una acumulación intracelular de colesterol y agravar las respuestas inflamatorias. Los cristales de colesterol, al igual que el ácido úrico, también pueden activar los inflamomas NLRP3, los cuales activan el precursor de la caspasa-1 (pro-caspasa-1), promoviendo la maduración y liberación de la familia de citocinas IL-1b y mediando así la piroptosis. Los cristales de colesterol también pueden ser detectados por los sistemas de lectinas y complemento clásico. La activación del complemento puede interactuar con la vía del inflammasoma NLRP3 para aumentar la producción de IL-1b. En pacientes con sepsis, los procesos de infección microbiana están estrechamente relacionados con el colesterol y los lípidos, y el colesterol también participa en la regulación de la respuesta inflamatoria del huésped.

Las balsas lipídicas están compuestas por proteínas y lípidos, los cuales flotan libremente dentro de la bicapa líquida y desordenada de las membranas celulares, pero también pueden agruparse para formar plataformas ordenadas más grandes donde interactúan proteínas funcionalmente relacionadas. El colesterol es un componente importante de las balsas lipídicas, y su papel en ellas es actuar como un espaciador entre las cadenas de hidrocarburos de los esfingolípidos y como un adhesivo dinámico que mantiene la balsa lipídica unida. La balsa lipídica juega un rol clave en la conducción de señales inflamatorias. Tras la estimulación por LPS, se activan moléculas receptoras relacionadas con el LPS en las balsas lipídicas, como CD14, proteínas de choque térmico (hsp) 70 y 90, el receptor de quimiocina 4 (CXCR4), el factor de diferenciación del crecimiento 5 (GDF5) y el TLR4. La activación y el refuerzo de las señales inflamatorias también están estrechamente relacionadas con la acumulación de colesterol en las balsas lipídicas. Esta es la base fisiopatológica que sustenta el uso de las estatinas como supresión inmunitaria mediada por células T reguladoras y, al mismo tiempo, reducir el daño causado por la inflamación sistémica en la sepsis. (42)

### **Metabolismo de la glucosa en sepsis**

La glucosa es considerada un MAMP típico. La hiperglicemia induce la producción de citocinas proinflamatorias mediante los PRRs en diferentes tipos celulares, como macrófagos, adipocitos y células musculares. Durante la patogénesis de la resistencia a la insulina, la diabetes y sus complicaciones, la hiperglucemia persistente activa receptores tipo NOD (NLR), particularmente los inflamomas NLRP3, que pueden promover la respuesta inflamatoria. La hiperglicemia también estimula la expresión de la proteína interactuante con la tiorredoxina y activa la señalización de ATP/P2X4, ambos procesos que conducen a la activación de los inflamomas NLRP3, causando una inflamación metabólica grave.

Además de activar los NLRs, se ha demostrado que la HG induce la activación de la señalización dependiente de TLR4, lo que promueve la inflamación en los riñones y el corazón. La piroptosis se considera una vía de muerte celular programada inflamatoria. Los

inflammasomas NLRP3 pueden escindir la pro-caspasa-1 en caspasa-1 activada, promover la formación de precursores maduros de IL-1 $\beta$  e IL-18, y luego mediar la piroptosis, desempeñando un papel importante en el desarrollo y mantenimiento de la respuesta inflamatoria. En condiciones de hiperglicemia e hipoxia, la piroptosis inducida por los inflammasomas NLRP3 y las vías inflamatorias son activadas y pueden ser aún más potentes bajo la estimulación de LPS que pueden alterar la homeostasis de la glucosa en sangre, un efecto que podría estar relacionado con la liberación de glucagón e insulina. En la sepsis, la glucosa sanguínea anormal se manifiesta frecuentemente como hiperglucemia o hipoglucemia, lo que puede causar daño a la función de los órganos. Se considera generalmente que la hiperglucemia es una de las respuestas asociadas a la respuesta inflamatoria sistémica durante la sepsis. La sepsis también puede promover la secreción de cortisol al activar el eje hipotalámico-hipófisis-adrenal, lo que provoca un aumento de la glucosa en sangre.

La respuesta inflamatoria sistémica de la sepsis conduce a la liberación de varios mediadores proinflamatorios como la IL-6 y el TNF- $\alpha$ , que inducen la producción de inhibidores de señalización de citocinas. Estos inhibidores pueden dañar la señalización de la vía de transducción de insulina, causar la regulación a la baja y la alteración en la translocación de GLUT3, y finalmente conducir a la resistencia a la insulina, siendo esta la principal causa de hiperglucemia en sepsis. La hiperglucemia persistente también activa los inflammasomas NLRP3, lo que agrava aún más la respuesta inflamatoria. Por lo tanto, los pacientes con sepsis e hiperglucemia presentan una mayor tasa de mortalidad. Curiosamente, la hipoglucemia también puede agravar la gravedad de la sepsis y aumentar la mortalidad en los pacientes sépticos. (41,42)

A continuación se describen los fenómenos que podrían guardar relación con el comportamiento metabólico en la sepsis y la importancia del hipometabolismo temprano en los pacientes con choque séptico.

## **Fenómenos clínicos**

### **Eje neuroendocrino**

El componente neuroendocrino se activa en el núcleo paraventricular y el locus ceruleus. Cuando se detecta un factor estresante y se envía una señal al sistema nervioso central se desencadena una respuesta prototípica que resulta en la activación del sistema nervioso simpático (SNS), el eje hipotálamo-hipofisario y, posteriormente, en cambios inflamatorios, inmunes y conductuales. Diversos factores estresantes pueden ser percibidos y transmitidos; por ejemplo, una lesión en el tejido periférico provocada por un trauma activará los nervios aferentes, la hipoxemia o la hipercapnia activarán los quimiorreceptores, la hipovolemia activará los barorreceptores y los mediadores inflamatorios activarán las células microgliales en el cerebro.

El SNS participa en el control rápido de la mayoría de los órganos internos del cuerpo mediante la activación de receptores adrenérgicos. Tras cualquier estrés, se libera inmediatamente norepinefrina desde la neurona posganglionar en respuesta a la estimulación de sus receptores nicotínicos por la acetilcolina liberada desde las neuronas preganglionares. La médula suprarrenal actúa como un ganglio simpático funcional, donde las células cromafines liberan norepinefrina y epinefrina en el torrente sanguíneo al ser estimuladas por la neurona preganglionar.

La activación del eje hipotálamo-hipófisis resulta en la liberación de hormona adrenocorticotrópica, hormona estimulante de la tiroides, hormona de crecimiento, hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante por la glándula pituitaria anterior. Los niveles circulantes de hormonas liberadas por las glándulas periféricas en respuesta a estos factores hipofisarios disminuyen, con la notable excepción del cortisol. Durante la fase crónica, los niveles plasmáticos tanto de los factores hipofisarios como de las hormonas periféricas disminuyen, mientras que persiste una resistencia periférica a los efectos de la hormona de crecimiento, insulina, hormona tiroidea y cortisol. Estas alteraciones hormonales afectan profundamente y de manera secuencial el metabolismo de energía, proteínas y grasas. (41)

## Respuesta de inanición

La respuesta de inanición (RI) es un mecanismo adaptativo de recurrencia a las reservas calóricas de diferentes tipos que se han acumulado en el hígado, los músculos y el tejido adiposo blanco. La RI está coordinada por varias hormonas, principalmente glucagón y, básicamente consta de dos etapas. La primera parte de la RI básicamente consiste en: glucogenólisis, que libera monómeros de glucosa del polímero glucógeno, proteólisis (principalmente en el músculo), que genera aminoácidos gluconeogénicos, y lipólisis en el tejido adiposo blanco, lo que lleva a la liberación de ácidos grasos libres (AGL) y glicerol. La segunda parte de la RI se ocupa de la transformación metabólica de los metabolitos catabólicos generados en la etapa inicial (alrededor del 90% en los hepatocitos y el 10% en el epitelio renal). (43)

El glicerol liberado y los aminoácidos gluconeogénicos pueden convertirse en glucosa mediante gluconeogénesis. Este proceso metabólico requiere ATP y NAD<sup>+</sup>, está bajo el control del receptor de glucocorticoides (GR), que es esencial para la inducción transcripcional de los genes que codifican enzimas involucradas en el proceso. La gluconeogénesis también requiere mitocondrias funcionales, ya que la transformación de piruvato a oxalacetato por la piruvato carboxilasa solo ocurre en las mitocondrias. (43)

Los AGL liberados por el tejido adiposo a través de la lipólisis son absorbidos por los hepatocitos para formar acetil-CoA en un proceso denominado  $\beta$ -oxidación; el acetil-CoA puede ingresar en el ciclo del ácido tricarboxílico (TCA) pero también puede conducir a la formación de cuerpos cetónicos (CC) a través de la cetogénesis. Ambos procesos ( $\beta$ -oxidación y cetogénesis) están bajo el control del factor de transcripción PPAR $\alpha$ . Los cuerpos cetónicos ( $\beta$ -hidroxibutirato, acetoacetato y acetato) proporcionan al cerebro y otros órganos una cantidad mínima de calorías suficiente para sobrevivir a la escasez de alimentos. (43,44)

Los niveles elevados de AGL en la sangre, así como de sustratos gluconeogénicos los pueden causar lipotoxicidad, por lo que la segunda parte de la RI es esencial. Es interesante que la segunda parte de la RI dependa principalmente de factores de transcripción activados

por ligandos (GR y PPAR $\alpha$ ), y por lo tanto, depende de la nueva expresión génica. Existe una extensa interrelación entre GR, PPAR $\alpha$  y muchos otros socios a través de complejas interacciones proteína-proteína en el núcleo. (42,44)

Durante la sepsis se produce una respuesta de inanición típica, principalmente por la disminución en la voluntad de comer, las cantidades de glucógeno celular, tejido adiposo blanco y masa muscular disminuyen rápidamente; y se ha demostrado por estudios experimentales que los aumentos en los niveles sanguíneos de metabolitos de alta energía (ácidos grasos libres, glicerol, lactato y aminoácidos gluconeogénicos) se correlacionan directamente con la gravedad y letalidad de la enfermedad. (46)

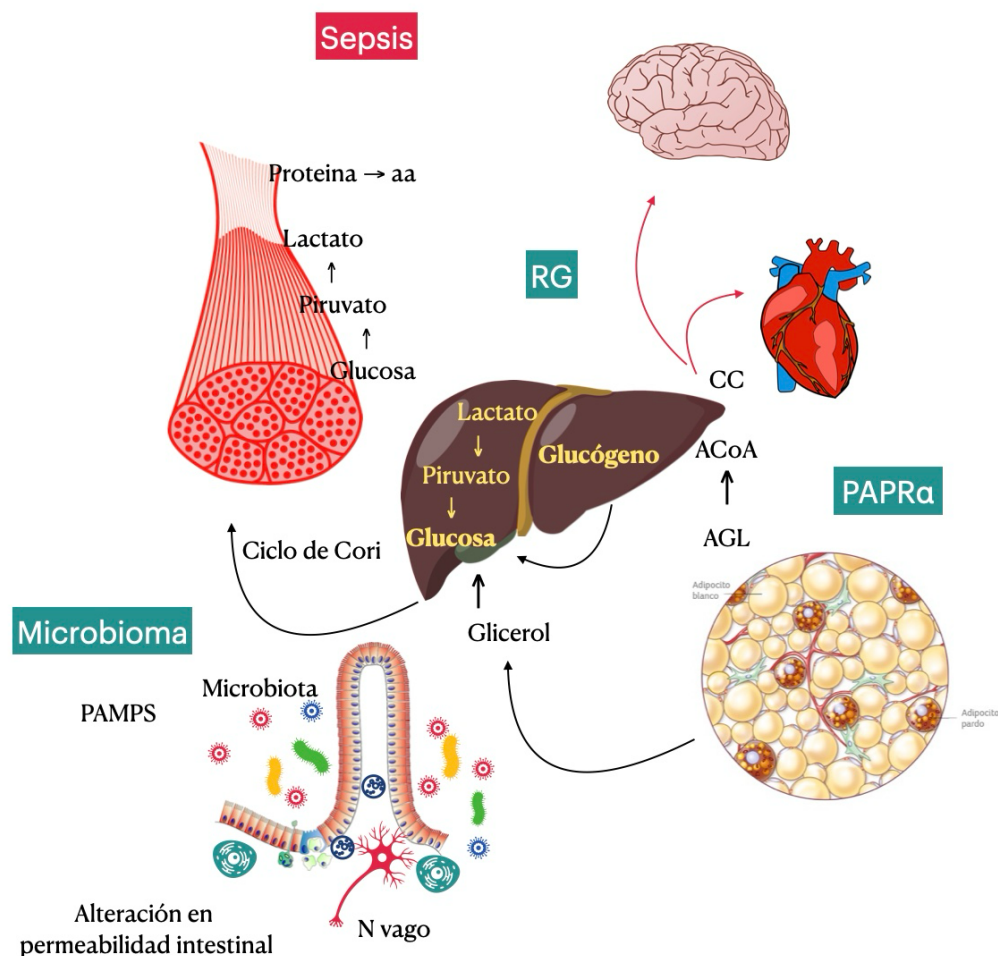


Figura 2. Respuesta hepática y barrera intestinal en sepsis.

### **Disfunción mitocondrial e hipoxia citopática**

En comparación con la glucólisis, las mitocondrias generan cantidades significativamente mayores de ATP, predominantemente a través de la cadena de transporte de electrones y, en menor grado, del ciclo de Krebs. Además, las mitocondrias tienen funciones críticas dentro de la célula, incluida la producción de hormonas, la modulación del metabolismo y la iniciación de vías de muerte celular. Son la principal fuente de especies reactivas de oxígeno (ROS) en el organismo. En condiciones normales, las ROS tienen un papel importante en la señalización, pero en la sepsis se producen en exceso, tanto en las mitocondrias (en la cadena de transporte de electrones) como en leucocitos activados (a través de la NADPH oxidasa). Si la producción sobrepasa las defensas antioxidantes endógenas, las ROS pueden inhibir enzimas, incluyendo la cadena de transporte de electrones, y causar daño oxidativo a proteínas, lípidos y ADN.

En la sepsis, las mitocondrias pueden verse afectadas de diversas maneras, lo que resulta en un funcionamiento inadecuado de la fosforilación oxidativa y en la producción de ATP para alimentar el metabolismo. Además de sufrir una falta de oxígeno y sustrato debido a alteraciones macro y microcirculatorias y los efectos directos de los mediadores inflamatorios, la función mitocondrial puede verse comprometida por daño intrínseco relacionado con la producción excesiva de ROS, alteración de la activación hormonal (por ejemplo, el síndrome de eutiroidea enferma, ya que la hormona tiroidea modula en gran parte el metabolismo a través de la activación mitocondrial), y disminución de la transcripción génica de proteínas mitocondriales. Aunque la muerte celular es rara en la sepsis, se observan cambios en la morfología mitocondrial. La mitofagia, que es la eliminación de mitocondrias dañadas, también se ve afectada durante la sepsis.

Aunque la glucólisis puede incrementarse en cierta medida para generar más ATP, esto no sería suficiente para mantener el metabolismo celular. La actividad metabólica continua llevaría a una disminución en los niveles de ATP celular, lo cual, más allá de cierto umbral, desencadenaría vías de muerte celular apoptótica o incluso necrótica. Dado que la intención de la célula generalmente es sobrevivir, debe adoptar un enfoque más extremo para

reducir su actividad metabólica, sacrificando muchas de sus funciones mientras se concentra en tareas de soporte vital, como el mantenimiento de la integridad de la membrana. A nivel orgánico, esto se manifiesta como disfunción fisiológica y bioquímica, pero en realidad podría representar un mecanismo adaptativo análogo a la hibernación o estivación, donde las células se inactivan ante un estrés prolongado y resurgen una vez que las condiciones normales se restablecen. De hecho, los sobrevivientes de sepsis muestran una mejor preservación de ATP, un menor grado de disfunción mitocondrial y una mayor señal de biogénesis en comparación con aquellos que no sobreviven. La recuperación de la función orgánica, por lo tanto, depende de la restitución de un suministro de energía adecuado para alimentar el metabolismo, lo cual requiere la restauración de mitocondrias funcionales a través de una mayor biogénesis y mitofagia.

En cuanto a la hipoxia celular, se ha sugerido que la falla orgánica en la sepsis está relacionada con la insuficiencia de oxígeno y sustratos metabólicos en los tejidos. Aunque la hipoxia es posible en las etapas iniciales de la sepsis, se ha demostrado que cantidades normales de oxígeno se entregan a los tejidos durante la falla orgánica. Sin embargo, la capacidad del tejido para utilizar oxígeno está limitada, a pesar de su disponibilidad en la sangre. Esto da lugar a la teoría de que, en la sepsis, el metabolismo celular se altera y la utilización de oxígeno limitada, a pesar de su adecuada disponibilidad. También se ha encontrado que el consumo de oxígeno en los tejidos disminuye conforme aumenta la gravedad de la sepsis. Este fenómeno de incapacidad de las células para usar oxígeno se ha denominado hipoxia citopática. Se cree que, inicialmente, la hipoxia citopática puede ser un mecanismo adaptativo que favorece la supervivencia celular, pero, con el tiempo y la severidad, puede contribuir a la falla orgánica. Además, los cambios hormonales que ocurren durante el curso de la sepsis pueden contribuir a una reducción en la capacidad de la vía de fosforilación oxidativa para producir ATP. (42 - 45)

## **Respuesta hemodinámica**

Actualmente, las guías han planteado una definición circulatoria para reconocer el estado de choque, en el cual, a pesar de una adecuada reanimación con volumen, no se alcanzan metas de presión arterial y de niveles de lactato. Aunque esta definición confiere una utilidad práctica, no se puede perder de vista que el choque séptico es una entidad propiamente celular con manifestaciones sistémicas, mucho más compleja con respecto a una definición hemodinámica o bioquímica. (1) Hay una respuesta hormonal y compleja a la hipotensión caracterizada por la secreción de múltiples hormonas catecolaminas, cortisol y hormona de crecimiento que actúan sinérgicamente intentando aumentar el tono vasomotor, la frecuencia cardíaca y la contractilidad. A menudo, la vasodilatación persiste debido a la regulación negativa de los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , (46) las diferencias en el genotipo de los receptores entre pacientes y el metabolismo genéticamente variable. (47-49)

La vasodilatación en la sepsis está mediada principalmente por el óxido nítrico (NO) y la prostaciclina. La sintetasa de NO inducible (iNOS) es inducida por endotoxinas y citocinas. La prostaciclina es liberada por las células endoteliales en respuesta a la endotoxina y las citocinas inflamatorias. (50-52)

## **Etapas hemodinámicas de choque**

El perfil hemodinámico en choque séptico sigue un enfoque fisiológico en varias etapas, que se diseñan para restaurar la perfusión tisular adecuada y la estabilidad hemodinámica. Cada una de estas etapas responde a diferentes necesidades fisiológicas del cuerpo bajo estrés séptico, que es un estado crítico de hipoperfusión y falla orgánica. (53)

Etapa inicial de choque compensado (coherencia hemodinámica): en esta etapa, el cuerpo intenta compensar la hipoperfusión a través de mecanismos como la vasoconstricción y el aumento del gasto cardíaco mediante la activación del sistema simpático. Las señales

típicas incluyen taquicardia, piel fría y sudorosa, y signos sutiles de hipoperfusión como oliguria o confusión.

Etapa de choque descompensado: si la hipoperfusión no se corrige, el paciente progresa a una fase de choque descompensado, con hipotensión manifiesta debido a la vasodilatación y la disfunción miocárdica. En esta etapa, la entrega de oxígeno a los tejidos es gravemente inadecuada. Se observan lactato sérico elevado y fallo multiorgánico incipiente.

Etapa de choque refractario: en esta fase, el paciente no responde adecuadamente a la administración de líquidos y vasopresores. Esto se asocia con una disfunción severa de órganos debido a la hipoperfusión persistente, el aumento del lactato y el desarrollo de acidosis metabólica. Puede haber disfunción endotelial y coagulopatía, lo que agrava la situación.

Etapa de reanimación tardía: una vez que la estabilidad hemodinámica inicial se ha restaurado, el cuerpo puede seguir enfrentando un período prolongado de estrés metabólico, disfunción orgánica residual y una inflamación sistémica continua. (53)

### **Desbalance DO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>**

Se ha propuesto un desbalance entre DO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub> como una explicación para la hiperlactatemia asociada a la sepsis (SAHL). Por lo tanto, se han evaluado los indicadores de perfusión/oxigenación tisular (índice cardíaco, DO<sub>2</sub>, VO<sub>2</sub>, relación de extracción de oxígeno (REO<sub>2</sub>), saturación venosa central/mixta de oxígeno (SvcO<sub>2</sub>/SvO<sub>2</sub>)) en relación con los niveles de lactato en sangre. Sin embargo, los estudios no han encontrado que, en pacientes sépticos exista una diferencia clínica en la relación entre DO<sub>2</sub> y VO<sub>2</sub> (medido por análisis de gases expirados) entre los pacientes con concentraciones plasmáticas normales o elevadas de lactato. (54)

El supuesto de aumentar la entrega de oxígeno en pacientes con sepsis se basa en la premisa de que la sepsis es una condición hipermetabólica, con pacientes que presentan un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno, como lo indica un aumento en la concentración de lactato. Sin embargo, en pacientes con sepsis, el consumo de oxígeno y el gasto energético son ampliamente comparables a los de personas normales, y el gasto energético disminuye con el aumento de la gravedad de la sepsis. Por lo tanto, no es necesario aumentar la entrega de oxígeno en la sepsis. Aumentar la entrega de oxígeno en pacientes sin una deuda de oxígeno no aumentará el consumo de oxígeno y probablemente será perjudicial.

Si la perfusión o la oxigenación inadecuada fuera la causa de la hiperlactatemia, las maniobras para aumentar el transporte de oxígeno sistémico o regional a valores supranormales deberían corregir la hiperlactatemia, sin embargo, la SAHL no es consecuencia de la falta de oxígeno. (54)

### **Lactato como indicador de hipoperfusión**

La producción elevada de lactato puede ser un reflejo de una disfunción metabólica más profunda que afecta el uso eficiente de nutrientes. Esto es particularmente importante en la sepsis, donde las vías metabólicas anaeróbicas están exacerbadas y la capacidad del organismo para utilizar adecuadamente los macronutrientes administrados puede estar comprometida. (55)

La hiperlactatemia persistente en la sepsis se asocia con un mayor riesgo de disfunción orgánica y mortalidad, debido a la incapacidad del sistema circulatorio para proporcionar oxigenación y nutrientes adecuados a los tejidos. Los niveles de lactato se utilizan comúnmente como una métrica para guiar la reanimación hemodinámica y evaluar la respuesta a los líquidos y vasopresores. Un descenso insuficiente de los niveles de lactato puede indicar que la perfusión tisular sigue comprometida, lo que afecta las decisiones sobre cuándo iniciar la alimentación enteral y cómo progresar con la nutrición. (53,56)

La Campaña de Supervivencia a la Sepsis (SSC) establece metas macro y microcirculatorias para el manejo del choque séptico. (3) Sin embargo, aún existen dudas si se debe proporcionar nutrición enteral temprana a los pacientes que se encuentren hemodinámicamente inestables y que tienen un mayor riesgo de alteración en la microcirculación intestinal.

Mediante un estudio prospectivo con 141 pacientes en estado de choque séptico, Franzosi y colaboradores (2020) concluyeron que el fallo en la terapia nutricional se relaciona con peores parámetros hemodinámicos y de perfusión tisular, aumento en tiempo de llenado capilar y aumento en los niveles de lactato, asociado a mayor requerimiento de vasopresores y severidad de la enfermedad. Existe evidencia de que posterior a la reanimación inicial, la alteración en la perfusión tisular y sus variaciones son predictores de mortalidad en pacientes con choque séptico. (57)

El principal mecanismo para la eliminación del lactato es la gluconeogénesis hepática (también llamada ciclo de Cori). Sin embargo, asociado a la resistencia a los glucocorticoides y el fallo en la gluconeogénesis, el lactato no puede ser eliminado de manera eficiente y, por lo tanto, se acumula en la circulación durante la sepsis. Tanto la hipoglucemia como la hiperlactatemia son indicadores clave de un mal pronóstico en la sepsis.

### **Lactato como inmunometabolito**

Se creía que los niveles elevados de lactato circulante eran el resultado de una entrega inadecuada de oxígeno y de una respiración aeróbica deficiente en los tejidos. Sin embargo, está cada vez más claro que otros factores, como la activación de la respuesta al estrés (y la liberación de epinefrina), el aumento del flujo de glucólisis aeróbica acelerada y la reducción de la eliminación hepática, también contribuyen a la hiperlactatemia.(43)

Dado que la sepsis conduce tanto a la resistencia a los GC como a la hiperlactatemia, esta combinación podría ser la causa de un choque letal en la sepsis. Además de la producción

excesiva de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el lactato también causa permeabilidad vascular al promover la lactilación, acetilación y liberación exosomal de HMGB1 (proteína de alta movilidad) en macrófagos. La relajación vascular inducida por lactato para aumentar el flujo sanguíneo es deseable en condiciones como la isquemia y durante el ejercicio. Sin embargo, la vasorelajación en la sepsis puede aumentar el riesgo de inducir un choque vasodilatador. De estos estudios se deduce que el lactato podría desempeñar un papel importante y perjudicial en la sepsis, ya que la permeabilidad endotelial y la vasodilatación son factores clave en la progresión de la sepsis . Los estudios han demostrado que el lactato, HMGB1 y VEGF están elevados en pacientes humanos con sepsis y se correlacionan bien con la gravedad de la enfermedad. (43)

<b>Perfil</b>	<b>Inmunológico</b>	<b>Metabólico</b>	<b>Hemodinámico</b>
<b>Fase temprana de la sepsis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Activación de la respuesta inmune innata</li> <li>-Liberación de citocinas proinflamatorias (TNF-<math>\alpha</math>, IL-1<math>\beta</math>, IL-6)</li> <li>-Activación del complemento</li> <li>-Reclutamiento de neutrófilos y monocitos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento del catabolismo</li> <li>-Liberación de glucosa a través de glucogenólisis</li> <li>-Elevación de lactato sérico</li> <li>-Inhibición de la lipólisis y anabolismo proteico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hipotensión</li> <li>-Disminución de la resistencia vascular sistémica</li> <li>-Aumento de la permeabilidad capilar</li> <li>-Taquicardia como respuesta compensatoria</li> </ul>
<b>Parámetros bioquímicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Elevación de la proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT)</li> <li>-Leucocitosis o leucopenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hiperglucemia por resistencia a la insulina</li> <li>-Aumento de lactato (&gt;2 mmol/L)</li> <li>-Disminución de la albúmina</li> <li>-Aumento de los ácidos grasos libres</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hipotensión</li> <li>-Disminución de la presión arterial media (PAM)</li> <li>-Saturación venosa mixta de oxígeno alterada</li> </ul>
<b>Fase tardía de la sepsis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Disminución de la respuesta inmune</li> <li>-Apoptosis de linfocitos y células inmunitarias</li> <li>-Estado inmunosupresor (PICS)</li> <li>- Activación de células Treg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hiperlactatemia continua</li> <li>-Inhibición de la gluconeogénesis</li> <li>-Disminución del metabolismo energético</li> <li>-Incremento de la proteólisis muscular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Disminución progresiva del gasto cardíaco</li> <li>-Miocardiopatía por sepsis</li> <li>-SDRA</li> <li>-Hipoperfusión tisular generalizada</li> </ul>
<b>Mecanismos moleculares</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Activación del TLR4 por endotoxinas bacterianas</li> <li>-Activación del inflamasoma y piroptosis</li> <li>-Producción de NETs</li> <li>-Aumento de mediadores antiinflamatorios</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Disfunción del piruvato deshidrogenasa</li> <li>-Acumulación de ácidos lácticos</li> <li>-Reducción de ATP en tejidos</li> <li>- Inhibición de la oxidación de ácidos grasos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)</li> <li>-Vasodilatación inducida por óxido nítrico</li> <li>-Fallo microcirculatorio</li> </ul>

Tabla 3. Bases inmunológicas, metabólicas y hemodinámicas en la fisiopatología de la sepsis y choque séptico

## **Capítulo III**

### **Valoración nutricional**

El objetivo final de la valoración nutricional es que a través de las intervenciones nutricionales basadas en evidencia se obtenga un impacto positivo en los resultados clínicos incluyendo una mayor supervivencia. El estado nutricional es la situación o circunstancias fisiológicas en las que se encuentra un individuo dependiendo del equilibrio que exista entre su dieta y sus necesidades específicas de nutrientes en una condición determinada. Los requerimientos nutricionales representan la cantidad de nutriente que necesita cada persona según sus características fisiológicas y fisiopatológicas y para estimar estas necesidades es preciso disponer de datos adicionales como el sustrato fisiológico, carencias nutricionales y perfil bioquímico de la enfermedad. (58)

Alrededor de 30% de todos los pacientes hospitalizados están desnutridos. Muchos suelen identificarse desde su ingreso, sin embargo, es frecuente que desarrollen un mayor porcentaje de desnutrición durante su estancia hospitalaria. El objetivo del tamizaje nutricional es predecir la probabilidad de un resultado adverso o satisfactorio a causa de factores nutricionales y si la intervención nutricional influye en mejores resultados para el paciente. El resultado del tratamiento puede evaluarse mediante prevención del deterioro en la función orgánica y reducción del consumo de la reserva fisiológica, reducción en el número de complicaciones asociadas a la enfermedad o su tratamiento y en la recuperación de la enfermedad. (59)

La valoración nutricional supone un enfoque integral para definir el estado nutricional de un paciente e implica dos fases:

- Tamizaje nutricional: es el proceso mediante el cual se identifican los pacientes que presentan características asociadas a problemas nutricionales. El objetivo es identificar con rapidez a los sujetos con riesgo nutricional y seleccionar a aquellos que requieran una valoración más específica y planificar un tratamiento

nutricional individualizado. En el cuadro se describen las características de una herramienta de tamizaje nutricional ideal.

- Valoración nutricional: es una evaluación mucho más compleja que permite reconocer si existe o no desnutrición y, en ese caso, clasificarla y estimarla. Para este propósito se requiere conocer los antecedentes médicos, sociales, nutricionales y tratamiento farmacológico. Asimismo, es necesario utilizar técnicas de examen físico, medidas antropométricas, y datos de laboratorio. (60)

Características de una herramienta de tamizaje nutricional ideal
Sencilla, rápida y fácil de usar por los profesionales de salud
Disponibilidad de datos (historia clínica, entrevista)
Buena relación costo – efectividad
Fiabilidad inter e intraobservador
Validez (sensibilidad y especificidad)

Tabla 4. Adaptado Krause, Mahan. Dietoterapia. 15 ed., de Janice L. Raymond y Kelly Morrow

Un sistema de tamizaje debe diferenciarse de una evaluación nutricional completa y debe ser un método rápido, sensible y fácil de aplicar en todos los pacientes que se benefician de nutrición enteral (NE) temprana. Con base en las herramientas de tamizaje y detección es necesario incluir los siguientes principios:

- **Condición actual:** mediante el cálculo del índice de masa corporal (IMC). Rango normal 20-25, obesidad > 30, bajo peso 18,5 - 20, desnutrición < 18.5.
- **Pérdidas recientes:** a través de datos de la historia del paciente o mediciones previas en la historia clínica. Una pérdida involuntaria de más del 5% en los últimos 3 meses generalmente se considera significativa.
- **Limitación en el aporte:** los pacientes usualmente tienen una disminución en el aporte calórico desde su abordaje inicial en el servicio de emergencias y durante su estancia hospitalaria. De ser así, es importante estimar aproximadamente cuánto y por cuánto tiempo ha sido menor que los requerimientos del paciente.

- **Proceso de la enfermedad y relación con el deterioro nutricional:** además de disminuir el apetito, la enfermedad puede aumentar los requerimientos nutricionales debido a un aumento en el metabolismo del estrés asociado a enfermedades graves, ocasionando un deterioro progresivo del estado nutricional.
- **Criterios GLIM para el diagnóstico de malnutrición:**
  - Fenotípicos: Pérdida de peso no intencional superior al 5% en los últimos 6 meses o superior al 10% en tiempo indefinido. IMC inferior a 20 kg/m<sup>2</sup> (menores de 70 años) o IMC inferior a 22 kg/m<sup>2</sup> (mayores de 70 años). Reducción significativa de masa muscular.
  - Inflamatorios: Disminución de la ingesta de alimentos. Reducción de la ingesta de alimentos o síntomas de malabsorción de más de dos semanas. Presencia de enfermedad o condición inflamatoria. (61,62)

### **Herramientas de tamizaje nutricional**

El estado de desnutrición en choque se relaciona íntimamente con su estado inflamatorio y se debe tener en cuenta a la hora de la valoración nutricional. Solo dos escalas han demostrado ser útiles para determinar el estado nutricional en el medio hospitalario, la *Nutritional Risk Screening* (NRS 2002) y el *Nutrition Risk In Critically ill* (NUTRIC Score). (Anexos 2 y 3)

#### **NRS 2002**

En el año 2002 la European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) publicó el Nutrition Risk Screening (NRS 2002) que considera dos apartados: el primero es sobre el estado nutricional (IMC), pérdida de peso o disminución en la ingesta de alimento y el segundo es sobre la gravedad de la enfermedad, especialmente de los pacientes con un puntaje APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) igual o mayor de 10, cuya gravedad es alta, y con edad mayor de 70 años. (59)

Cada apartado otorga de 1 a 3 puntos y al final se suman, y si la calificación resulta igual o mayor de 3, entonces el paciente tiene riesgo nutricional. Sin embargo, uno de los problemas es que en la mayoría de los pacientes críticos que ingresan tienen un puntaje APACHE II superior a 10, por lo que no resuelve el problema para tipificar a los pacientes. Puede ser apropiado considerar que un paciente que tiene dos días de ayuno y estancia hospitalaria ya tiene riesgo nutricional. (63-65)

### **NUTRIC score**

En el año 2011 se propuso un nuevo instrumento que integra un modelo conceptual de riesgo nutricional para pacientes críticos considerando si el paciente tiene desnutrición aguda (disminución en la ingesta en la última semana previa al ingreso a la UCI), desnutrición crónica (pérdida de peso en los últimos seis meses o IMC menor de 20), inflamación aguda (IL-6), procalcitonina (PCT) y proteína C-reactiva (PCR), inflamación crónica (presencia de dos o más comorbilidades), edad y evaluaciones APACHE II y SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score). (65,66)

Está diseñado para cuantificar el riesgo nutricional de pacientes críticos propensos a desarrollar eventos adversos que puedan ser modificados por una terapia nutricional agresiva. En 2014 Moretti y colaboradores, (67) encontraron que se puede sustituir la IL-6 por la PCR con resultados muy similares. La evidencia documenta que los pacientes con puntuación mayor a 5 tienen riesgo de complicaciones (incluida mortalidad) y es esta población la que puede beneficiarse más de una intervención nutricional agresiva y temprana. Aquellos con una puntuación de 0 a 5 no demostraron ningún beneficio en la supervivencia en una amplia gama de calorías recibidas. Por lo tanto, la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM), la ASPEN y la ESPEN recomiendan utilizar la puntuación NUTRIC para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de una terapia temprana e intervención nutricional agresiva. (68)

Tanto la escala NRS 2002 como la escala NUTRIC se desarrollaron para incorporar la gravedad de la enfermedad, lo que las hace potencialmente adecuadas para su uso en pacientes con enfermedades críticas. Clínicamente, la escala NRS 2002 es la herramienta de detección más común utilizada para identificar a los pacientes hospitalizados que pueden beneficiarse del apoyo nutricional. Es relativamente fácil de calcular y no requiere una cantidad significativa de tiempo o puntos de datos. Por otro lado, la escala NUTRIC se desarrolló y validó en pacientes críticos para identificar a los individuos en los que los resultados clínicos indeseables pueden mejorarse mediante un apoyo nutricional agresivo. (69)

## **Terapia nutricional**

La terapia nutricional es la administración de nutrición artificial especializada, la cual puede ser por vía enteral, parenteral o mixta. El aporte de suplementos nutricionales por vía oral adicional a la comida habitual también se considera terapia nutricional. La sepsis, el trauma y el estado de choque inducen un estado catabólico. Este estado, junto con la inmovilización, provoca una degradación de proteínas musculares que excede la síntesis y, en el tejido adiposo, la lipólisis que libera ácidos grasos libres y glicerol en la circulación sanguínea. (70)

El estado inflamatorio, como se ha anotado previamente, permiten que junto con la resistencia periférica a la insulina y la gluconeogénesis hepática, alimentada por aminoácidos y glicerol, resulten en una abundancia de nutrientes endógenos circulantes. Este exceso de nutrientes contraindica el inicio de un aporte óptimo de nutrientes de manera temprana y se prefiere recomendar una menor ingesta en los primeros días del proceso inflamatorio. (71)

La terapia nutricional se puede implementar por varias modalidades. La NE es una técnica de terapia nutricional por la cual se aportan nutrientes directamente al aparato digestivo, generalmente mediante una sonda específica implantada por vía nasal, oral o

percutánea. La nutrición parenteral (NP) es el aporte de nutrientes por una vía venosa, ya sea por una vena periférica o central. La nutrición mixta o complementaria es la sumatoria de la NE y la NP, cuya finalidad suele ser la transición de la NP a la enteral o el complemento del aporte de nutrientes por vía intravenosa cuando no se puede lograr al 100 % por vía enteral. (72-74)

### **Nutrición enteral temprana**

La vía de alimentación de elección ha sido la nutrición enteral sobre la parenteral en la prevención de infecciones y en la mortalidad, y sus beneficios van más allá de los nutricionales. Siempre que el tracto gastrointestinal esté intacto y el paciente así lo requiera, la vía enteral es de primera elección sobre la parenteral. El inicio de la NE debe ser precoz, en las primeras 24-48 horas de diagnóstico de la sepsis, y luego de la reanimación hemodinámica del paciente. La evidencia sugiere que el inicio de la NE dentro de estas primeras 48 horas ayuda a prevenir la atrofia intestinal y reduce el riesgo de translocación bacteriana, factores que pueden agravar la respuesta inflamatoria sistémica. Además, estimula la producción de moco y péptidos antimicrobianos que preservan la integridad de la barrera intestinal. (75,76)

El inicio temprano de la NE tiene efectos beneficiosos en la función orgánica. Se ha observado una reducción en la duración del soporte vasopresor, mejor recuperación de la función renal y hepática, y una disminución en la incidencia de complicaciones asociadas a la disfunción multiorgánica. El hecho de que la función intestinal se preserve con la nutrición temprana también significa que el intestino puede continuar absorbiendo nutrientes y apoyar la demanda metabólica del cuerpo, lo que a su vez apoya la recuperación de otros órganos. (75,76)

Se debe reconocer que la perfusión esplácnica puede verse comprometida en situaciones de hipotensión arterial, aunque la incidencia publicada de isquemia intestinal asociada con la NE suele ser baja, especialmente si se trata de la nutrición pospilórica. De

todas formas, dadas las consecuencias fatales de la isquemia intestinal, es prudente que la NE se inicie después de la reanimación adecuada del paciente, siempre con un control estrecho de los signos de intolerancia intestinal como la distensión abdominal y la ocurrencia de vómitos, con el fin de detectar tempranamente una isquemia intestinal subclínica. (72,77)

La NE con objetivos energéticos del 60% -70 % de los requerimientos estimados, o la NE trófica (con aportes limitados hasta 500 kcal/día) es la mejor estrategia nutricional en la primera semana de evolución de la sepsis grave y el choque séptico. El tope energético de la NE trófica es todavía arbitrario y se ha derivado de los resultados de dos estudios de implementación de la misma en un rango de 240-480 kcal/día. (78-80)

En la fase aguda de la sepsis, el objetivo es proporcionar una ingesta adecuada de proteínas y moderar las calorías no proteicas. En términos metabólicos, la fase aguda temprana de la sepsis y el trauma no son estados hipermetabólicos. En estas primeras fases, el gasto energético total de los pacientes es comparable al gasto energético en reposo. Por otro lado, las pérdidas de proteínas aumentan cuatro veces en las primeras 24 horas de la enfermedad crítica, y es común que no se logren cubrir estos requerimientos de proteínas. De hecho, la entrega promedio de proteínas en las primeras dos semanas de estancia en UCI es de solo el 33% al 50% de las recomendaciones actuales, que sugieren un rango de 1.2 a 2.0 g de proteínas por kilogramo por día. (81)

Las estrategias de subnutrición o nutrición trófica no excluyen el avance en las metas energéticas según se compruebe la tolerancia del paciente. Wischmeyer propuso un esquema de aporte energético y proteico del paciente séptico con un aporte mínimo aporte energético (15 kcal/kg/día) los primeros 4 días, 20-25 kcal/kg/día para los malnutridos graves y, ulteriormente, aumentos progresivos. Los aportes proteicos son desde 1,0 hasta 2,0 g/kg/día. (81,82)

El uso de NE precoz es, hoy por hoy, el mejor método de soporte nutricional en estos enfermos si se individualiza su uso en función de la situación clínica de cada paciente y se realiza mediante una estrategia terapéutica adecuada.

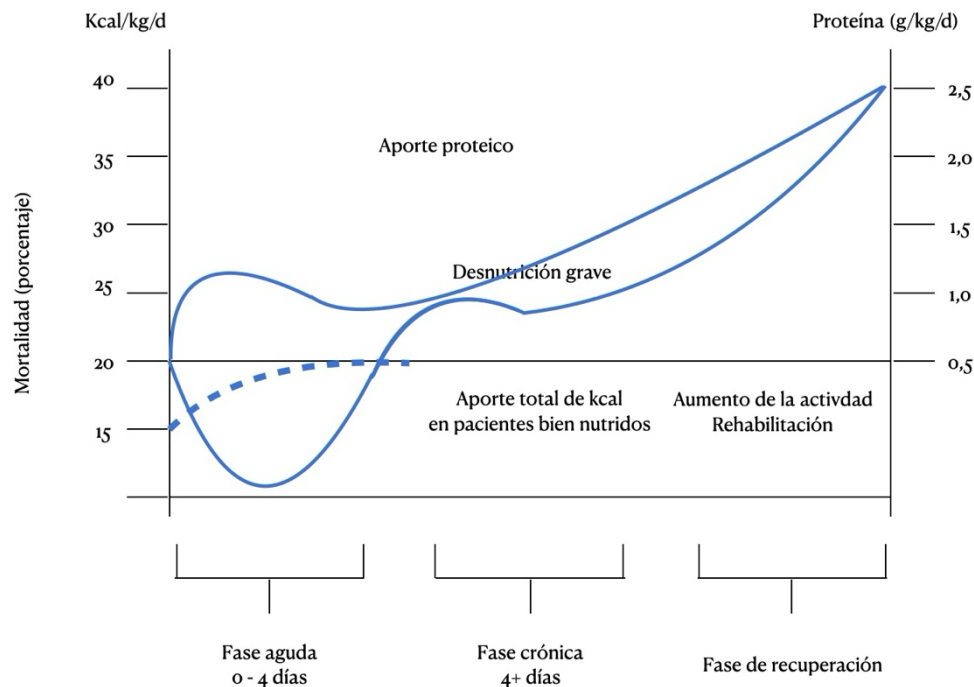


Figura 3. Recomendación del aporte energético y proteico en los primeros días, seguido de una fase crónica con mayores aportes, y finalmente una fase de recuperación logrando aportes máximos de proteínas.

Modificado Wischmeyer PE. Nutrition Therapy in Sepsis. Crit Care Clin. 2018;34(1):107-25

### Efectos nutricionales y no nutricionales de la nutrición enteral

A continuación se describen los efectos de la NE a nivel intestinal y extraintestinal:

- **Mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal:** la NE estimula de manera continua el tracto gastrointestinal, lo que ayuda a preservar la integridad de las uniones celulares. Al mantener la actividad de las CEIs y promover la renovación celular, la NET previene la disrupción de las uniones estrechas y reduce el riesgo de hiperpermeabilidad intestinal. Además, mantiene el flujo sanguíneo en el tracto

gastrointestinal, lo que ayuda a prevenir la translocación bacteriana y la liberación de toxinas como el LPS (lipopolisacárido), que exacerban la inflamación sistémica.

- **Estimulación de la función mucosa:** la capa de moco intestinal, secretada principalmente por las células caliciformes, es un componente vital de la barrera intestinal, ya que actúa como una barrera física que atrapa patógenos y toxinas.
- **Prevención de la atrofia de las vellosidades intestinales:** ayuda a mantener el trofismo de las vellosidades al estimular la motilidad intestinal y la secreción de enzimas digestivas. Este estímulo previene la degeneración de las células epiteliales intestinales, reduciendo el riesgo de que se desarrolle una permeabilidad intestinal patológica.
- **Reducción de la translocación bacteriana:** al mantener la integridad de la barrera intestinal, la nutrición trófica ayuda a evitar que las bacterias y los PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos) crucen hacia la circulación sistémica, lo que reduce la exacerbación de la inflamación sistémica.
- **Modulación de la microbiota intestinal:** ayuda a modular la composición de la microbiota al proporcionar un estímulo trófico constante al intestino, lo que favorece el crecimiento de bacterias comensales beneficiosas y reduce el sobrecrecimiento de patógenos resistentes a los antibióticos.
- **Efecto antiinflamatorio y modulación inmunológica:** la NE no solo protege la barrera intestinal, sino que también tiene un efecto positivo en la modulación de la respuesta inmune local e intestinal. Estimula la secreción de péptidos antimicrobianos y modula la activación de receptores inmunológicos como los receptores tipo Toll (TLRs), que están involucrados en la respuesta inflamatoria al detectar PAMPs.

- **Regulación de niveles de glucosa:** La NE puede ayudar a mitigar la resistencia a la insulina y la hiperglucemia inducidas por el estrés en pacientes sépticos, mejorando el control metabólico. (83-86)

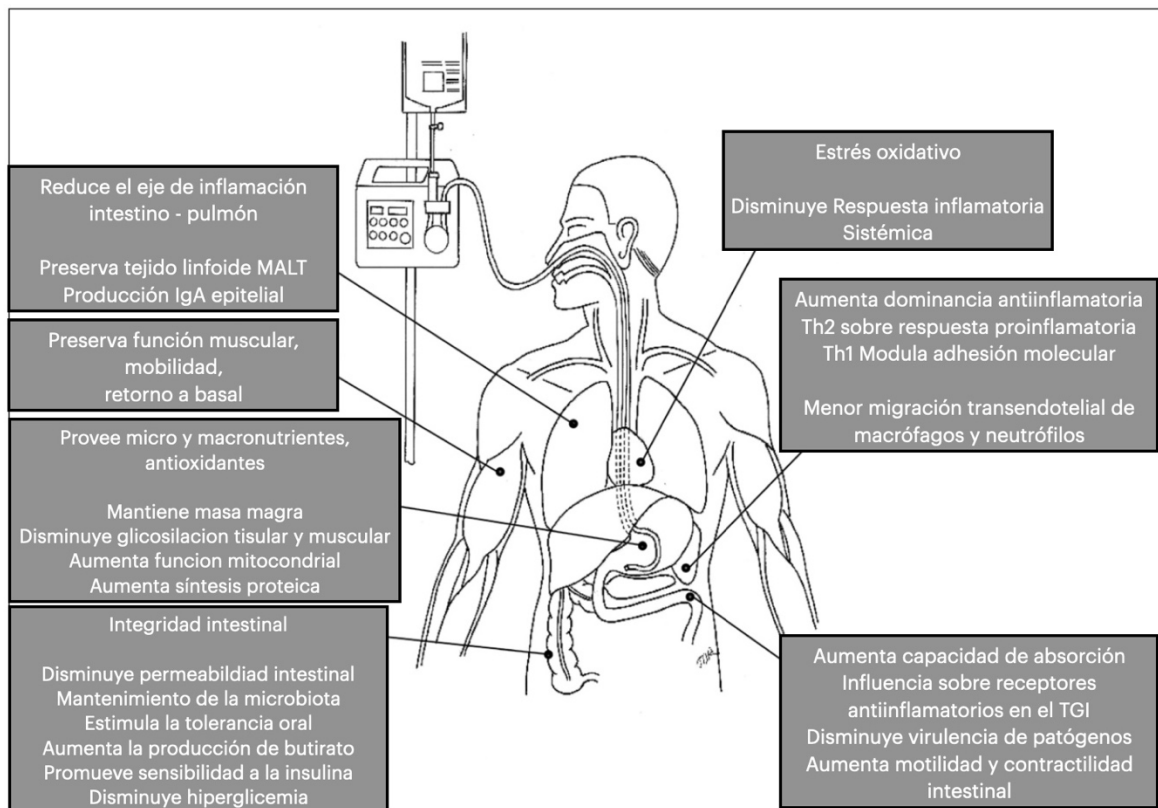


Figura 4. Efectos de la nutrición enteral. Adaptado de McClave, S. A., Martindale, R. G., Rice, T. W., & Heyland, D. K. (2014). Feeding the critically ill patient. *Critical care medicine*, 42(12), 2600-2610.

### Función de la microbiota intestinal

La microbiota también desempeña una función principal al promover cambios sustanciales en la morfología intestinal, incluyendo la arquitectura de las vellosidades, la profundidad de las criptas, la proliferación de células madre, la densidad de los vasos sanguíneos, las propiedades de la capa de moco y la maduración de los tejidos linfoides asociados a la mucosa. Es vital para mantener la homeostasis inmunitaria y proteger contra la invasión patógena. (13,87-88)

Las comunidades microbianas intestinales se evalúan según su diversidad y riqueza, así como niveles bajos de bacterias patógenas y mayor abundancia de bacterias facultativas con baja patogenicidad (p. ej., *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii*). Las bacterias actúan para inhibir el crecimiento de patógenos, produciendo ácidos grasos de cadena corta (acetato, butirato y propionato) y sus efectos antiinflamatorios y de barrera intestinal. (89)

En el contexto de choque séptico y requerimiento vasopresor, podría ser muy interesante el análisis de los hallazgos de Scheiman y colaboradores quienes observaron un aumento en la abundancia del género *Veillonella* en atletas de élite y demostraron que los ratones suplementados con una cepa específica de *Veillonella atypica*, mejoraron el rendimiento físico. Las especies derivadas del género *Veillonella* están especializadas en metabolizar el lactato en forma de ácidos grasos de cadena corta, especialmente acetato y propionato, a través de la vía de la enzima metil malonil-CoA. Estos hallazgos sugieren una relación bidireccional entre la microbiota y el músculo esquelético. El ejercicio intenso aumenta la producción de lactato, que luego se exporta desde el músculo esquelético al torrente sanguíneo. Posteriormente, la microbiota convierte el lactato en AGCC, que regresan al tejido muscular como sustrato energético, actuando potencialmente como ayuda ergogénica. (90-92)

Se ha demostrado que la microbiota influye en la función intestinal del huésped, promoviendo la maduración del tejido linfoide asociado al intestino (GALT), la regeneración de tejidos (en particular de las vellosidades) y la motilidad intestinal, además de reducir la permeabilidad de las células epiteliales que recubren el intestino, promoviendo así la integridad de la barrera intestinal. En cuanto al metabolismo del huésped, se ha demostrado que la microbiota intestinal facilita la captación de energía de la dieta, modula el metabolismo del huésped al disminuir el gasto energético y promueve la adiposidad del huésped. (93)

Además, es importante destacar el eje simbiótico con otros órganos, incluido el cerebro, el corazón y el hígado. La disbiosis intestinal altera la comunicación cruzada con otros órganos, lo que sugiere que el intestino tiene un papel central en las complicaciones posteriores. Se ha demostrado que las funciones de barrera intestinal deterioradas y la disbiosis generan una respuesta proinflamatoria derivada del intestino. (85,86,94)

### **El intestino como motor de la sepsis**

Durante la sepsis se produce una alteración importante en la composición de la microbiota intestinal, caracterizada por una reducción significativa de la diversidad de especies microbianas, una disminución considerable o ausencia de especies bacterianas comensales y el sobrecrecimiento de especies patógenas potenciales, comúnmente *Enterococcus spp.* o *Staphylococcus spp.* La disbiosis promueve el sobrecrecimiento de microbios patógenos y la translocación de PAMPs intestinales al sistema linfático y portal, lo que deteriora la defensa del cuerpo contra las infecciones y agrava el daño a los órganos. Una microbiota alterada afecta negativamente las respuestas inflamatorias e hiperpermeable facilita la translocación de patógenos hacia la circulación sistémica y, en consecuencia, aumenta el riesgo de insuficiencia orgánica y sepsis. De hecho, se ha demostrado que durante el SDRA, la microbiota pulmonar fisiológica se enriquece con bacterias translocadas desde el intestino; además, este aumento en el número de estas comunidades en los pulmones, más frecuentemente *Bacteroides spp.*, es directamente proporcional a la intensidad de la inflamación sistémica. Además, la sepsis puede progresar al SFMO, sostenido por citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), la interleucina-1beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-10 e IL-12. (87,95)

## **Nutrición trófica en choque séptico**

Tradicionalmente, la NE ha sido retrasada o evitada en pacientes con choque séptico debido a la inestabilidad hemodinámica, el temor al aumento del riesgo de complicaciones gastrointestinales, como la isquemia intestinal, y el riesgo de aspiración. Se ha priorizado la estabilización hemodinámica con líquidos y vasopresores antes de iniciar la alimentación, lo que a menudo ha llevado a una falta de nutrición temprana adecuada. (83,96-100)

Si bien no existe una definición universalmente aceptada, el término "alimentación trófica" generalmente se refiere a una estrategia de proporcionar una pequeña cantidad de NE (típicamente <20% de los requerimientos nutricionales estimados, o entre 10 y 30 ml/h de fórmula de concentración estándar) para obtener los beneficios no nutricionales mientras se evitan algunas de las posibles consecuencias negativas de la alimentación completa, principalmente la intolerancia gastrointestinal y la aspiración. (101,102)

## **Impacto metabólico de los vasopresores**

En las directrices de la SSC, la norepinefrina es el vasopresor de primera línea. La potente unión de la noradrenalina a los receptores  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  aumenta la concentración intracelular de calcio en el músculo liso y la vasoconstricción, y cierta actividad inotrópica positiva. La administración temprana de norepinefrina ha demostrado mejores resultados (control de presión arterial PAM >65mmHg más producción de orina >0,5ml/kg/h o disminución del lactato del 10%), reducción en la mortalidad y otras complicaciones. (3, 103)

La norepinefrina a través de sus efectos  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos, puede inducir inmunoparálisis. Cuando los receptores  $\alpha$  adrenérgicos están vinculados a acciones proinflamatorias y antiinflamatorias, la estimulación  $\beta$  adrenérgica ejerce efectos antiinflamatorios. En la fase temprana de la reanimación en estado de choque, la perfusión

tisular adecuada y los antibióticos pueden prevalecer sobre los posibles efectos antiinflamatorios. (103)

La dosis de vasopresores tienen una relación directa con la lesión intestinal y redistribución del flujo sanguíneo gastrointestinal. Pueden aumentar la gluconeogénesis hepática y la glucogenólisis, lo que resulta en hiperglucemia. La liberación de glucosa es una respuesta fisiológica que ayuda a mantener la energía en situaciones críticas, pero en el contexto de la sepsis, puede exacerbar la disfunción metabólica. (104-107)

La hiperglucemia inducida por los vasopresores puede complicar la administración de la nutrición trófica, ya que niveles elevados de glucosa en sangre están asociados con un mayor riesgo de infecciones y mal pronóstico en pacientes críticos. Influyen en el metabolismo de los lípidos. La activación adrenérgica puede aumentar la lipólisis al estimular la movilización de los ácidos grasos desde los depósitos de grasa hacia el torrente sanguíneo. Si bien esto puede proporcionar un suministro adicional de energía a corto plazo, en estados críticos puede conducir a un aumento en los ácidos grasos libres y triglicéridos, lo que puede afectar el metabolismo celular. Este aumento en los ácidos grasos libres puede tener un impacto adverso en la función mitocondrial, particularmente en órganos sensibles como el hígado y el corazón. Aunque su principal función es aumentar la presión arterial al inducir vasoconstricción, esto puede afectar negativamente la perfusión de órganos vitales, lo que contribuye a la hipoperfusión tisular, mala distribución de nutrientes, disfunción de la barrera intestinal y el aumento de los niveles de lactato. (56,108,109)

El uso de vasopresores debe ser cuidadosamente monitoreado para evitar la disfunción de la barrera intestinal, que puede llevar a translocación bacteriana y empeorar el pronóstico. Se debe implementar una estrategia para titular los vasopresores para lograr una presión arterial media (PAM) adecuada sin comprometer la perfusión en órganos vitales. Mantener un balance adecuado entre la presión arterial y la perfusión es crítico para garantizar que los órganos como el intestino reciban suficiente oxígeno y nutrientes. Asimismo, se debe incluir un protocolo de desreanimación ya que la sobrecarga de

líquidos puede aumentar el riesgo de edema intestinal, lo que afecta la capacidad de absorción de nutrientes. (110)

### **Efecto de los vasopresores en la perfusión gastrointestinal y su perfil de seguridad**

Como se ha mencionado anteriormente, los vasopresores tienen una relación dosis-respuesta con la lesión intestinal, y dosis más altas o combinaciones múltiples de medicamentos están asociadas con peores resultados clínicos, incluyendo isquemia mesentérica. En el caso de los pacientes con inestabilidad hemodinámica, la NE temprana mejora la perfusión microcirculatoria gastrointestinal; sin embargo, en el caso de una oclusión completa de la arteria intestinal, la indicación de una NE puede agravar aún más la isquemia mesentérica y la hipoxia. (111)

En pacientes con inestabilidad hemodinámica, con requerimiento vasopresor a altas dosis, sin una valoración nutricional completa; el inicio de la NE temprana no sistemática se asocia a disfunción gastrointestinal e incluso podría conducir a isquemia mesentérica no oclusiva (NOMI) o necrosis intestinal no oclusiva (NOBN), complicaciones raras pero potencialmente mortales con una alta tasa de mortalidad del 50%-85%. La aparición de NOMI/NOBN debe sospecharse fuertemente en presencia de dolor abdominal repentino, distensión abdominal, defensa muscular, sangrado gastrointestinal, falla orgánica múltiple y signos radiográficos positivos, como asas intestinales expandidas y engrosadas, aire en la pared intestinal, gas portal y aire en la cavidad peritoneal. (112-114)

Otro punto importante a considerar es la dosis de NE. El riesgo de desarrollar isquemia mesentérica podría variar según si la NE se administra en dosis bajas o en dosis completas. En el estudio NUTRIREA-2, los pacientes en el grupo de NE temprana recibieron una dosis completa (25 kcal/kg/día) en las primeras 24 horas, mientras recibían dosis más altas de vasopresores, lo que resultó en una incidencia significativamente mayor de isquemia mesentérica en comparación con aquellos que recibieron NP temprana. La mayoría de los beneficios de la NE temprana se logran con solo 30%-50% del objetivo nutricional, según el

estudio NUTRIREA-3, que comparó los efectos de recibir objetivos bajos en calorías y proteínas frente a los objetivos estándar. Los resultados mostraron que el grupo de baja ingesta tuvo menos eventos de isquemia mesentérica en comparación con el grupo estándar. (115,116)

Las guías brindan recomendaciones conservadoras basadas en el consenso de expertos, que a menudo son subjetivas. La Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM) y la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN) sugieren no iniciar la NE hasta lograr la resucitación hemodinámica completa. Por otro lado, la Sociedad Europea de Medicina Intensiva sugiere retrasar la NE si el choque está descontrolado y los objetivos de perfusión y estabilidad hemodinámica no se han alcanzado; sin embargo, sugieren que se debe iniciar una NE de dosis baja tan pronto como el choque esté controlado con la resucitación con líquidos y el soporte con vasopresores. Los estudios NUTRIREA-2 y NUTRIREA-3 indicaron que la administración completa de NE temprana fue perjudicial en pacientes con choque que recibieron dosis altas de norepinefrina de hasta 0.5 mcg/kg/min, con un mayor riesgo de consecuencias gastrointestinales adversas. (115,116)

El umbral de dosis de vasopresores para iniciar la nutrición enteral temprana sigue siendo debatible en pacientes con choque. Se ha analizado la dosis de vasopresores a dosis bajas (<0,1 mcg/kg/min), dosis media (0,1 a 0,3 mcg/kg/min) y dosis alta (0,3 mcg/kg/min). Los resultados sugirieron que una dosis límite de norepinefrina de **<0,3 mcg/kg/min** podría orientar el uso temprano de NE y beneficiar los resultados de los pacientes. Claramente, la dosis de vasopresores y de nutrición enteral coexisten en la ecuación del riesgo gastrointestinal en pacientes con choque. Sin embargo, no está claro en qué forma estas dos variables deben caracterizarse y aplicarse en las prácticas nutricionales en pacientes críticamente enfermos. (82,117-119)

De tal manera, se ha argumentado la dosis umbral para inicio de nutrición trófica en los pacientes con requerimiento vasopresor, sin embargo, se debe enfatizar en la vigilancia y seguimiento por datos de intolerancia alimentaria, manejo de complicaciones asociadas a fin de tratarlas y de caso contrario progresar con la nutrición enteral.

## **Intolerancia gastrointestinal**

El intestino tiene una variedad de funciones, pero los síntomas de disfunción gastrointestinal se han limitado a la detección de dismotilidad en la forma tradicional de sonidos intestinales disminuidos, distensión abdominal, náuseas, vómitos y la constipación. Sin embargo, los problemas clínicos relacionados con la intolerancia a la alimentación enteral son contrarios a la intuición. Mientras que los signos tradicionales de dismotilidad ocurren en hasta el 85% de los pacientes críticamente enfermos, la nutrición enteral suele tener éxito en más del 90%.

Podría ser más importante designar dos niveles distintos de disfunción gastrointestinal que se correlacionen con los resultados. La disfunción gastrointestinal de bajo riesgo se identificaría mediante monitores clínicos al lado de la cama, como sonidos intestinales reducidos, estreñimiento y obstrucción, distensión abdominal y náuseas/vómitos. La disfunción gastrointestinal de alto riesgo estaría representada por hipertensión intraabdominal aumentada, síndrome compartimental abdominal y necrosis intestinal no oclusiva (NOBI). Es notable que los signos y síntomas de disfunción gastrointestinal de bajo riesgo pueden convertirse en una indicación de disfunción gastrointestinal de alto riesgo en pacientes con mayor gravedad de la enfermedad. (83)

No existen marcadores clínicos y bioquímicos precisos para predecir la intolerancia a la alimentación enteral y la disfunción gastrointestinal. Los resultados de Franzosi y colegas, referenciados previamente, recopilaron parámetros clínicos en 141 pacientes con ventilación mecánica y choque séptico, diferenciando entre aquellos que toleraban o no la terapia nutricional. A las 12 horas, el puntaje de moteado fue un predictor de fracaso de la terapia nutricional; y, durante 48 horas, se observó que un puntaje de moteado más alto, un mayor lactato sérico y una dosis más elevada de norepinefrina estaban presentes en pacientes con intolerancia nutricional en comparación con aquellos que toleraron la terapia nutricional. La piel moteada como predictor de intolerancia en pacientes con choque séptico y ventilación mecánica resulta convincente, pero requiere mayor evaluación. (57,98)

Los signos y síntomas de bajo riesgo no funcionan como un parámetro de suspensión de la nutrición enteral, ya que deben ser analizados con precaución y en contexto con la gravedad de la enfermedad. La diarrea, como monitor general, es problemática, ya que solo se relaciona con intolerancia o disfunción intestinal en el 20% de los casos. La causa de la diarrea suele estar relacionada con la incontinencia de bajo volumen, que podría no representar diarrea evidente. Generalmente, la diarrea se puede asociar a medicamentos, reportándose en más del 60% de los casos, y relacionada con laxantes, enemas, supositorios o agentes antifúngicos o antibióticos. La diarrea infecciosa por *Clostridioides difficile* es la causa de diarrea en el 17% de los casos. (83)

La medición del RG actualmente no se recomienda de manera rutinaria ya que se ha demostrado que no existe beneficio en guiar la NE en función del RG en pacientes con nutrición ya establecida, aunque se ha observado mayor incidencia de vómito en pacientes sin medición del RG que en aquellos con medición. Debido a estos factores e incertidumbres, las guías recientes no recomiendan la medición rutinaria o sugieren limitarla solo al inicio y progresión de la NE. Por lo tanto, dependiendo de las restricciones locales, el RG puede seguir incluyéndose en la evaluación de la intolerancia, y un RG superior a 500 ml/6 h se considera como indicación para intervención (retraso o interrupción de la NE o aplicación de procinéticos), incluso aunque no se ha demostrado que los procinéticos mejoren los resultados relevantes para el paciente.

Las partes inferiores del tracto GI suelen estar involucradas, incluso en ausencia de intolerancia GI superior. La intolerancia GI inferior requiere un manejo diferente. La parálisis intestinal que conduce a distensión en pacientes que reciben NE puede asociarse con desenlaces adversos. Los pacientes en estado de choque que reciben NE completa temprana en comparación con la nutrición parenteral (NP) desarrollaron con mayor frecuencia el síndrome de Ogilvie e isquemia intestinal. El monitoreo y manejo de la intolerancia y la disfunción GI es complicado debido a la falta de marcadores robustos y reproducibles y a la presentación clínica multifacética. Como ningún marcador único detecta de manera confiable la disfunción GI, el uso de puntuaciones compuestas que combinen varios síntomas y signos podría ser útil y debería considerarse. (120)

## **Isquemia mesentérica no oclusiva: un reto diagnóstico**

En contraste con la isquemia mesentérica aguda secundaria a la oclusión de grandes vasos, la isquemia mesentérica no oclusiva (NOMI) fue inicialmente poco comprendida. Hace casi 80 años, los primeros informes sobre NOMI describieron gangrena intestinal secundaria a bajo gasto cardíaco, pero sin evidencia de oclusión arterial o venosa. También puede ocurrir en pacientes ingresados tras un paro cardíaco con retorno a la circulación espontánea con una mortalidad del 96%.

El mecanismo fisiopatológico se basa en un desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno en los tejidos intestinales. Las lesiones isquémicas comienzan primero en la mucosa intestinal y posteriormente pueden progresar hacia una necrosis transmural irreversible. Las complicaciones incluyen perforación intestinal, peritonitis, bacteriemia debido a la ruptura de la barrera intestinal, inflamación que provoca disfunción de órganos no mesentéricos y choque. Otros mecanismos incluyen la alteración de la perfusión tisular responsable del fallo de la barrera intestinal y la translocación de endotoxinas, la disfunción endotelial y el daño por isquemia-reperusión con aumento de la producción local de citocinas, que pueden variar según la causa primaria de la hipoxia intestinal. (121,122)

En el choque séptico, la perfusión tisular puede alterarse a nivel de la microcirculación, a pesar de que los parámetros hemodinámicos globales parezcan estar optimizados, y estas anormalidades microcirculatorias están directamente relacionadas con el fallo orgánico, así como la disoxia tisular, los trastornos celulares, metabólicos y la hipoxia citopática. Por lo tanto, una hipoperfusión primaria transitoria de las principales arterias mesentéricas puede no ser un paso obligatorio en la NOMI relacionada con la sepsis.

En comparación con la isquemia mesentérica aguda oclusiva (AMI), la mortalidad reportada en la NOMI es mayor, oscilando entre el 70% y el 100% según las series. Aunque las complicaciones de la NOMI son similares a las de la isquemia oclusiva (incluyendo necrosis, perforación con peritonitis, bacteriemia secundaria a translocaciones digestivas, síndrome compartimental agudo, choque vasopléjico, fallo multiorgánico que lleva a la

muerte), el pronóstico es ciertamente diferente. En los pacientes que sobreviven, las complicaciones tardías incluyen clásicamente el síndrome de intestino corto, la desnutrición y la necesidad de nutrición parenteral total.

Ante la amenaza inminente del trastorno, el proceso de diagnóstico debe proporcionar respuestas a dos cuestiones importantes. En primer lugar, diagnosticar la presencia de AMI de forma temprana es esencial para evitar la progresión a necrosis transmural y las complicaciones asociadas. En segundo lugar, se necesita información confiable sobre la presencia o ausencia de necrosis intestinal, e idealmente sobre la localización intestinal afectada, para guiar las decisiones respecto al tratamiento quirúrgico, según la ubicación y la indicación de la cirugía y la condición del paciente. En el momento del diagnóstico en estudios sobre NOMI, los parámetros biológicos de severidad suelen ser notablemente elevados, y la necrosis se observa con frecuencia en comparación con las cohortes recientes de isquemia oclusiva. Esta gravedad, posiblemente asociada con el retraso diagnóstico, podría explicar en parte las discrepancias entre las tasas de mortalidad observadas. (123)

A continuación se describen los hallazgos clínicos, bioquímicos e imagenológicos utilizados en el contexto de isquemia intestinal y su valor en el reconocimiento temprano de la patología con alta mortalidad. La tabla 4 es un resumen comparativo entre la isquemia aguda y no oclusiva en relación a hipoperfusión entérica.

**Clínica:** el diagnóstico suele sospecharse ante el empeoramiento o aparición de una falla circulatoria en contextos sugestivos. Los signos digestivos, similares a los de una presentación de AMI, pueden entonces evocar NOMI. Estos signos incluyen dolor abdominal potencialmente intenso, diarrea, hemorragia digestiva alta o baja y vómitos. Sin embargo, una diferencia notable es que el inicio de la isquemia oclusiva suele ser abrupto, permitiendo precisar el momento exacto de inicio; otros signos digestivos no específicos pueden sugerir NOMI (volumen gástrico residual anormal bajo nutrición enteral, íleo, aumento del perímetro abdominal, aumento de la presión intraabdominal).

**Biomarcadores:** reflejan isquemia tisular, como el lactato plasmático, la lactato deshidrogenasa (LDH) y la aspartato aminotransferasa (AST), pueden reforzar la sospecha de NOMI. Los dímeros D también se han reportado como altamente sensibles para el diagnóstico de isquemia, con un valor predictivo negativo plausible. Sin embargo, ningún estudio se ha centrado en una población seleccionada de NOMI, en la cual es probable encontrar múltiples causas concurrentes para el aumento de los niveles de dímero D, lo que resulta en baja especificidad, y no se recomienda su dosificación. Del mismo modo, esta conclusión puede aplicarse a los niveles de LDH y el conteo de leucocitos. La PCT también ha demostrado estar asociada con la mortalidad en pacientes con AMI. Un valor umbral de 2,47ng/mL fue sugerido en un estudio retrospectivo monocéntrico de 128 pacientes con IAM. Sin embargo, en un subgrupo de NOMI, la PCT puede ser menos precisa debido a la alta prevalencia de insuficiencia renal aguda e infecciones. (123, 124)

A pesar de su falta de especificidad, el lactato podría ser útil para predecir necrosis cuando se asocia con otros parámetros de falla orgánica y dilatación intestinal en imágenes de tomografía computarizada. Aun así, el examen clínico y las pruebas de laboratorio de rutina tienen un valor limitado para realizar un diagnóstico temprano y confiable, y para diferenciar la sospecha de NOMI de su confirmación. (123, 124)

**Imagenológico:** se considera la angiografía como un procedimiento fundamental para el diagnóstico de NOMI. Las observaciones angiográficas de NOMI incluyen la visualización de la ausencia de oclusión en arterias grandes y la vasoconstricción en arterias intestinales pequeñas. Por otro lado, mientras que la TAC abdominal con contraste juega un papel central en la AMI, al indicar el vaso ocluido y eventualmente guiar las posibilidades de revascularización, su rendimiento en el NOMI es decepcionante. La presencia de gas en la vena porta, neumatosis intestinal y la engrosamiento de la pared intestinal inducido por contraste en la mostraron buenas especificidad (respectivamente, 95%, 85% y 71%), pero fueron poco sensibles, al punto de que una cuarta parte de los pacientes presenta isquemia mesentérica sin ningún signo radiológico sugestivo.

Recientemente se ha propuesto la ecografía abdominal para la investigación de lesiones gastrointestinales agudas, destacando la posibilidad de medir el diámetro gastrointestinal, el grosor de la mucosa, la peristalsis y el flujo sanguíneo. Hasta hoy, los

datos sobre el rendimiento de la ecografía para el diagnóstico de NOMI son escasos, a pesar de la evidente ventaja de realizarse de manera no invasiva al lado del paciente y su capacidad para diagnosticar dilatación intestinal, gas intramural o en la vena porta. (123-126)

Aspecto	NOMI	AMI
Definición	Reducción del flujo sanguíneo mesentérico sin obstrucción arterial o venosa evidente.	Obstrucción arterial aguda en las arterias mesentéricas, que limita el flujo de sangre.
Etiología	Asociada a bajo gasto cardíaco, choque séptico, uso de vasopresores, y resucitación post-paro cardíaco.	Oclusión de la arteria mesentérica superior, causada por trombosis o embolia.
Pronóstico	Menos común, alta mortalidad (70-100%), debido a diagnóstico tardío y gravedad de la condición subyacente.	Mortalidad alta, pero con mejor pronóstico que NOMI si se identifica y trata a tiempo.
Presentación clínica	Dolor abdominal difuso, a menudo sin signos específicos de inicio brusco; puede acompañarse de falla circulatoria.	Dolor abdominal intenso y brusco, que permite a menudo identificar el inicio de los síntomas.
Biomarcadores	Lactato sérico elevado, AST y LDH elevados; D-dímero poco específico.	Lactato elevado, D-dímero sensible para diagnóstico de AMI, pero no específico para NOMI.
Diagnóstico	Angiografía y TAC con contraste; la angiografía permite tratamiento con vasodilatadores.	TC con contraste es clave para localizar la obstrucción y guiar revascularización.
Imágenes	Vasoconstricción de arterias mesentéricas sin oclusión evidente; gas portal y neumatosis en TC en estadios avanzados.	Obstrucción visible de arteria mesentérica; signos de necrosis y gas en la pared intestinal en TAC en fases avanzadas.
Fisiopatología	Desequilibrio entre oferta y demanda de oxígeno en tejidos intestinales; hipoperfusión transitoria.	Obstrucción directa del flujo sanguíneo al intestino; necrosis tisular progresiva sin oxígeno.
Tratamiento	Vasodilatadores (como papaverina) mediante angiografía; cirugía solo si hay necrosis evidente.	Revascularización quirúrgica o endovascular; resección de intestino necrosado si es necesario.
Complicaciones	Necrosis intestinal, perforación, peritonitis, bacteriemia, disfunción multiorgánica, síndrome compartimental abdominal.	Similar a NOMI, pero con menor probabilidad de falla multiorgánica si se trata temprano.
Evolución	Requiere diagnóstico y tratamiento rápidos debido a rápida progresión de necrosis; mal pronóstico.	Mejor recuperación si se logra revascularización temprana; pronóstico dependiente de la extensión de la necrosis.
Recomendaciones	Evaluación rápida en casos de empeoramiento circulatorio sin causa clara, especialmente en contextos posquirúrgicos o post-reanimación.	Evaluación urgente ante dolor abdominal brusco e intenso en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

Tabla 5. Cuadro comparativo entre NOMI vs. AMI

## Recomendaciones para retraso en inicio de nutrición enteral

Existe evidencia clara para el inicio de la nutrición enteral trófica y su progresión a metas calóricas si la condición metabólica y hemodinámica lo permiten, sin embargo, se pueden presentar condiciones en las cuales el inicio de la vía enteral se puede retrasar. Con base en las recomendaciones definidas en las guías de ESICM (102), se sugiere retrasar la NE en pacientes críticos que presenten:

**Hipoxemia y acidosis no controladas:** la justificación para suspender la NE en pacientes con hipoxemia, hipercapnia y acidosis es limitar el consumo de oxígeno y la producción de CO<sub>2</sub>. Sin embargo, el ayuno moviliza reservas endógenas y consume energía. La acidosis puede indicar un choque persistente y contribuir a la disfunción intestinal. Identificar y tratar la causa del choque tiene prioridad sobre la NE. Del mismo modo, en casos graves de hipoxemia e hipercapnia no controladas, la NE debe retrasarse hasta que los síntomas se estabilicen.

**Sangrado digestivo alto no controlado:** la NE funciona como factor protector contra úlceras por estrés y sangrado gastrointestinal, sin embargo, la principal indicación para retrasar la NE radica en la posible interferencia en la visibilidad durante una endoscopia posterior por riesgo de resangrado. Por lo tanto, se recomienda retrasar la NE 48–72 h en pacientes con alto riesgo de resangrado. Ante la falta de evidencia sobre esta duración, se sugiere iniciar la NE dentro de las primeras 24–48 h tras el control del sangrado; prolongar esta pausa podría ser innecesario o incluso perjudicial, aumentando el riesgo de ulceración por estrés.

**Residuo gástrico >500 ml cada 6 h:** las mediciones de RG no son un estándar de oro, y métodos alternativos como el ultrasonido pueden aplicarse para diagnosticar sobrellenado gástrico. Se sugiere suspender la NE cuando el RG supera los 500 ml/6 h, temporalmente o hasta aplicar procinéticos. En pacientes con RG persistentemente elevado, se debe considerar la alimentación postpilórica en lugar de suspender la NE, salvo en caso de sospecha de isquemia u obstrucción intestinal.

**Isquemia intestinal:** los pacientes con evidencia endoscópica de isquemia de la mucosa leve a moderada en el colon, sin signos de isquemia transmural o distensión intestinal, podrían beneficiarse de una dosis baja de NE. Sin embargo, en caso de NOMI los datos respaldan la suspensión de la alimentación enteral debido a su alta mortalidad.

**Síndrome compartimental abdominal:** se recomienda el inicio de la nutrición enteral temprana en pacientes con hipertensión intraabdominal sin síndrome compartimental abdominal. Sin embargo, se debe considerar la reducción temporal o la interrupción de la NE si los valores de presión intraabdominal aumentan durante la administración de NE debido al compromiso en la perfusión esplácnica. Valores superiores a 15 mmHg se asocian con mayores tasas de intolerancia a la alimentación en pacientes con pancreatitis aguda grave.

**Fístula de alto gasto:** la intolerancia a la NE o el aumento en la producción de la fístula, que causa deterioro en la piel o desequilibrio de electrolitos, son razones evidentes para reducir o suspender la NE.

**Obstrucción intestinal:** el concepto de que los sonidos intestinales deben estar presentes antes de iniciar la alimentación enteral no está basado en evidencia y debería abandonarse, sin embargo, la evidencia de vómitos persistentes, distensión abdominal e íleo paralítico son indicaciones para suspender la NE.

## Conclusiones

A partir de los datos analizados, se puede concluir que la nutrición trófica aporta beneficios significativos al mejorar la integridad de la barrera intestinal, lo cual es crucial para prevenir complicaciones adicionales en un estado crítico. Al administrarse en lugar de una nutrición enteral completa en etapas tempranas del choque, la nutrición trófica ha mostrado una reducción en complicaciones hemodinámicas, como inestabilidad en la presión arterial y mayores requerimientos de vasopresores, lo cual sugiere una alternativa que permite una estabilización más segura en los pacientes con choque séptico.

Además, se resalta el papel de la microbiota intestinal y la modulación de la respuesta inmune como mecanismos importantes de esta intervención nutricional. La preservación de una microbiota intestinal saludable contribuye a reducir la translocación bacteriana y, por ende, a disminuir la incidencia de infecciones secundarias y otras complicaciones que suelen agravar el pronóstico en la sepsis. Esto es particularmente relevante dada la compleja interacción entre el sistema inmune y la microbiota en pacientes críticos.

A pesar de los hallazgos positivos, persisten limitaciones en la aplicación de la nutrición trófica. La falta de biomarcadores específicos y de métodos de monitorización confiables para evaluar de manera precisa la tolerancia y la perfusión intestinal dificulta su implementación clínica óptima.

Finalmente, la implementación de biomarcadores específicos y métodos de evaluación precisos permitiría un manejo más personalizado, maximizando los beneficios de la nutrición trófica en choque séptico. La posibilidad de integrar monitoreos constantes de la función intestinal y del perfil hemodinámico permitiría una administración más segura y efectiva, minimizando el riesgo de intolerancia gastrointestinal y mejorando los resultados clínicos de estos pacientes.

## Anexos

### Bundle de nutrición trófica en choque séptico

#### Valoración Inicial del Paciente

Evaluación nutricional:

Realizar dentro de las primeras 24-48 horas

Utilizar **NUTRIC score** para identificar el riesgo nutricional (paciente con sepsis severa/estado de choque presenta riesgo desnutrición)

#### Contraindicaciones absolutas:

Hipoxemia o acidosis no controladas, SDA (riesgo de resangrado), obstrucción intestinal, Sd compartimental, isquemia intestinal, fístula de alto gasto

Evaluación hemodinámica:

Reanimación completa con líquidos y estrategia de monitoreo

Uso de vasopresores: dosis bajas o moderadas (norepinefrina < 0.3 mcg/kg/min)

Evaluación de **signos de perfusión**: llenado capilar >3s, PAM <65mmHg, lactato >4mmol/L, GU <30ml/h

#### Iniciar Nutrición Trófica

**Nutrición enteral temprana** en pacientes con estabilización hemodinámica: 10-20 ml/h, máx. 500 kcal/día

Observación por intolerancia alimentaria: vómitos, distensión abdominal, RG >500ml/6h

Si hay inestabilidad hemodinámica o signos de isquemia mesentérica - **Suspender NE**

#### Progresión a Nutrición Completa

Si el paciente tolera la nutrición trófica, progresar gradualmente

Incrementar a **30-50% del objetivo nutricional** durante los primeros 3-5 días

Ajustar según tolerancia - mantener la monitorización

#### Reevaluación Nutricional

Reevaluar el estado nutricional cada **48 horas**

Asegurar el aporte de **proteínas** adecuado: **1.2-2.0 g/kg/día** (según requerimiento proteico)

Ajustar según la evolución clínica y metabólica del paciente

*Nutritional Risk Screening (NRS 2002)*

Table 1 Initial screening			
		Yes	No
1	Is BMI <20.5?		
2	Has the patient lost weight within the last 3 months?		
3	Has the patient had a reduced dietary intake in the last week?		
4	Is the patient severely ill ? (e.g. in intensive therapy)		

Yes: If the answer is 'Yes' to any question, the screening in Table 2 is performed.  
 No: If the answer is 'No' to all questions, the patient is re-screened at weekly intervals. If the patient e.g. is scheduled for a major operation, a preventive nutritional care plan is considered to avoid the associated risk status.

Table 2 Final screening			
Impaired nutritional status		Severity of disease (≈ increase in requirements)	
Absent Score 0	Normal nutritional status	Absent Score 0	Normal nutritional requirements
Mild Score 1	Wt loss > 5% in 3 mths or Food intake below 50–75% of normal requirement in preceding week	Mild Score 1	Hip fracture* Chronic patients, in particular with acute complications: cirrhosis*, COPD*. <i>Chronic hemodialysis, diabetes, oncology</i>
Moderate Score 2	Wt loss > 5% in 2 mths or BMI 18.5 – 20.5 + impaired general condition or Food intake 25–60% of normal requirement in preceding week	Moderate Score 2	Major abdominal surgery* Stroke* <i>Severe pneumonia, hematologic malignancy</i>
Severe Score 3	Wt loss > 5% in 1 mth (> 15% in 3 mths) or BMI <18.5 + impaired general condition or Food intake 0-25% of normal requirement in preceding week in preceding week.	Severe Score 3	Head injury* Bone marrow transplantation* <i>Intensive care patients (APACHE&gt; 10).</i>
Score:	+	Score:	=Total score
Age	if ≥ 70 years: add 1 to total score above		= age-adjusted total score
Score ≥ 3: the patient is nutritionally at-risk and a nutritional care plan is initiated			
Score < 3: weekly rescreening of the patient. If the patient e.g. is scheduled for a major operation, a preventive nutritional care plan is considered to avoid the associated risk status.			

NRS-2002 is based on an interpretation of available randomized clinical trials. \*indicates that a trial directly supports the categorization of patients with that diagnosis. Diagnoses shown in *italics* are based on the prototypes given below.

Nutritional risk is defined by the present nutritional status and risk of impairment of present status, due to increased requirements caused by stress metabolism of the clinical condition.

A nutritional care plan is indicated in all patients who are

(1) severely undernourished (score = 3), or (2) severely ill (score = 3), or (3) moderately undernourished + mildly ill (score 2 + 1), or (4) mildly undernourished + moderately ill (score 1 + 2).

Prototypes for severity of disease  
 Score = 1: a patient with chronic disease, admitted to hospital due to complications. The patient is weak but out of bed regularly. Protein re-

quirement is increased, but can be covered by oral diet or supplements in most cases.

Score = 2: a patient confined to bed due to illness, e.g. following major abdominal surgery. Protein requirement is substantially increased, but can be covered, although artificial feeding is required in many cases.

Score = 3: a patient in intensive care with assisted ventilation etc. Protein requirement is increased and cannot be covered even by artificial feeding. Protein breakdown and nitrogen loss can be significantly attenuated.

<b>Table 1 Modified NUTRIC score</b>		
<b>Variable</b>	<b>Range</b>	<b>Points</b>
Age	<50	0
	50–74	1
	75 or greater	2
APACHE II	<15	0
	15–19	1
	20–28	2
	>28	3
SOFA	<6	0
	6–9	1
	10 or greater	2
Number of comorbidities	0–1	0
	2 or greater	1
Days from hospital to ICU admission	0	0
	1 or greater	1

mNUTRIC score 0 to 4 = low risk.

mNUTRIC score 5 to 9 = high risk.

## Bibliografía

1. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., ... & Angus, D. C. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 801-810
2. Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., & Rhodes, A. (2018). Sepsis and septic shock. *The Lancet*, 392(10141), 75-87
3. Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., ... & Levy, M. (2021). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Critical care medicine*, 49(11), e1063-e1143.
4. Cuthbertson, D. P. (1942). Post-shock metabolic response. *The Lancet*, 239(6189), 433-437
5. Gotts, J. E., & Matthay, M. A. (2016). Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ* 2016;353:i1585 doi: 10.1136/bmj.i1585
6. Weil, M. H., & Shubin, H. (1972). Proposed Reclassification of Shock States with Special Reference to Distributive Defects. *The Fundamental Mechanisms of Shock*, 13–23. doi:10.1007/978-1-4615-9014-9\_3
7. Chiscano-Camón, L., Ruiz-Sanmartin, A., Bajaaná, I., Bastidas, J., Lopez-Martinez, R., Franco-Jarava, C., ... & Ferrer, R. (2024). Current perspectives in the management of sepsis and septic shock. *Frontiers in Medicine*, 11, 1431791
8. Steinhagen, F., Schmidt, S. V., Schewe, J. C., Peukert, K., Klinman, D. M., & Bode, C. (2020). Immunotherapy in sepsis-brake or accelerate?. *Pharmacology & therapeutics*, 208, 107476.
9. Jarczak, D., Kluge, S., & Nierhaus, A. (2021). Sepsis—pathophysiology and therapeutic concepts. *Frontiers in medicine*, 8, 628302.
10. Marshall, J. S., Warrington, R., Watson, W., & Kim, H. L. (2018). An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14, 1-10

11. Nedeva, C. (2021). Inflammation and cell death of the innate and adaptive immune system during sepsis. *Biomolecules*, 11(7), 1011.
12. Hotchkiss, R.S.; Monneret, G.; Payen, D. Sepsis-induced immunosuppression: From cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* 2013, 13, 862–874.
13. van der Poll, T.; van de Veerdonk, F.L.; Scicluna, B.P.; Netea, M.G. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat. Rev. Immunol.* 2017, 17, 407–420.
14. Honore, P.M.; Hoste, E.; Molnár, Z.; Jacobs, R.; Joannes-Boyau, O.; Malbrain, M.L.N.G.; Forni, L.G. Cytokine removal in human septic shock: Where are we and where are we going? *Ann. Intensive Care* 2019, 9, 56.
15. van der Poll, T.; Shankar-Hari, M.; Wiersinga, W.J. The Immunology of Sepsis. *Immunity* 2021, 54, 2450–2464.
16. Kumar, S.; Ingle, H.; Prasad, D.V.R.; Kumar, H. Recognition of Bacterial Infection by Innate Immune Sensors. *Crit. Rev. Microbiol.* 2013, 39, 229–246.
17. Darden, D.B.; Kelly, L.S.; Fenner, B.P.; Moldawer, L.L.; Mohr, A.M.; Efron, P.A. Dysregulated Immunity and Immunotherapy after Sepsis. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 1742.
18. Brinkmann, V.; Reichard, U.; Goosmann, C.; Fauler, B.; Uhlemann, Y.; Weiss, D.S.; Weinrauch, Y.; Zychlinsky, A. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science* 2004, 303, 1532–1535.
19. Czaikoski, P. G., Mota, J. M. S. C., Nascimento, D. C., Sônego, F., Castanheira, F. V. E. S., Melo, P. H., ... & Cunha, F. Q. (2016). Neutrophil extracellular traps induce organ damage during experimental and clinical sepsis. *PloS one*, 11(2), e0148142.
20. Virgilio, F.D. The Therapeutic Potential of Modifying Inflammasomes and NOD-Like Receptors. *Pharmacol. Rev.* 2013, 65, 872–905.
21. Dinarello, C.A.; Simon, A.; van der Meer, J.W.M. Treating Inflammation by Blocking Interleukin-1 in a Broad Spectrum of Diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012, 11, 633–652.

22. Döcke, W.D.; Randow, F.; Syrbe, U.; Krausch, D.; Asadullah, K.; Reinke, P.; Volk, H.D.; Kox, W. Monocyte Deactivation in Septic Patients: Restoration by IFN- $\gamma$  Treatment. *Nat. Med.* 1997, 3, 678–681.
23. Vachharajani, V.; Liu, T.; McCall, C.E. Epigenetic Coordination of Acute Systemic Inflammation: Potential Therapeutic Targets. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2014, 10, 1141–1150.
24. Santacroce, E.; D'Angerio, M.; Ciobanu, A.L.; Masini, L.; Lo Tartaro, D.; Coloretti, I.; Busani, S.; Rubio, I.; Meschiari, M.; Franceschini, E.; et al. Advances and Challenges in Sepsis Management: Modern Tools and Future Directions. *Cells* 2024, 13, 439.
25. Mira, J.C.; Gentile, L.F.; Mathias, B.J.; Efron, P.A.; Brakenridge, S.C.; Mohr, A.M.; Moore, F.A.; Moldawer, L.L. Sepsis Pathophysiology, Chronic Critical Illness, and Persistent Inflammation-Immunosuppression and Catabolism Syndrome. *Crit. Care Med.* 2017, 45, 253–262.
26. Gentile, L.F.; Cuenca, A.G.; Efron, P.A.; Ang, D.; Bihorac, A.; McKinley, B.A.; Moldawer, L.L.; Moore, F.A. Persistent Inflammation and Immunosuppression: A Common Syndrome and New Horizon for Surgical Intensive Care. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012, 72, 1491–1501.
27. Napolitano L: Enteral feeding of the critically ill. *Curr Op Crit Care* 2000, 6:136-142
28. Fukatsu K, Zarzaur BL, Johnson CD, Lundberg AH, Wilcox HG, Kudsk KA: Enteral nutrition prevents remote organ injury an death after a gut ischemic insult. *Ann Surg* 2001, 233:660- 668.
29. Moore FA: The role of gastrointestinal tract in postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 1999, 178:449-453
30. Griensven M, Stalp M, Seekamp A: Ischemia-reperfusion directly increases pulmonary endothelial permeability in vitro. *Shock* 1999, 11:259-263
31. Harris CE, Griffiths RD, Freestione N, Billington D, Atherson ST, MacMillan RR: Intestinal permeability in the critically ill. *Intensive Care Med* 1992, 18:38-41
32. Reilly PM, Bulkley GB: Vasoactive mediaros and splachnic perfusion. *Crit Care Med* 1993, 21(Supl. 2):S55-S68

33. Marshall SC, Christou NV, Meakins JL: The gastrointestinal tract: the undrained abscess of multiple organ failure. *Ann Surg* 1993, 218:111-119.
34. Brinson RR, Kolts BE: Hypoalbuminemia as a indicator of diarrheal incidence in critically ill patients. *Crit Care Med* 1987, 15:506-9
35. Hwang TL, Lue MC, Nee YJ y cols.: The incidence of diarrhea in patients with hypoalbuminemia due to acute or chronic malnutrition during enteral feeding. *Am J Gastroenterol* 1989, 2:29-35.
36. Habes QLM, Ede LV, Gerretsen J, Kox M, Pickkers P. Norepinephrine contributes to enterocyte damage in septic shock patients: a prospective cohort study. *Shock*. 2018;49:137–43
37. Yoseph BP, Klingensmith NJ, Liang Z, Breed ER, Burd EM, Mittal R, et al. Mechanisms of intestinal barrier dysfunction in sepsis. *Shock*. 2016;46:52–9.
38. Zhang, X., Liu, H., Hashimoto, K., Yuan, S., & Zhang, J. (2022). The gut–liver axis in sepsis: interaction mechanisms and therapeutic potential. *Critical care*, 26(1), 213. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04090-1>
39. Cuthbertson D. Effect of injury on metabolism. *Biochemical Journal*. 1930; 2:1244
40. Wernerman J, Christopher KB, Annane D, et al. Metabolic support in the critically ill: a consensus of 19. *Crit Care*. 2019;23(1):318
41. Preiser JC, Ichai C, Orban JC, Groeneveld ABJ. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br J Anaesth*. 2014;113(6):945-954.
42. Zhu X-x, Zhang W-w, Wu C-h, Wang S-s, Smith FG, Jin S-w and Zhang P-h (2022) The Novel Role of Metabolism-Associated Molecular Patterns in Sepsis. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 12:915099. doi: 10.3389/fcimb.2022.915099
43. Vandewalle, J., & Libert, C. (2022). Sepsis: a failing starvation response. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 33(4), 292-304
44. Wang, A. et al. (2016) Opposing effects of fasting metabolism on tissue tolerance in bacterial and viral inflammation. *Cell* 166, 1512–1525
45. Van Wyngene, L. et al. (2020) Hepatic PPAR $\alpha$  function and lipid metabolic pathways are dysregulated in polymicrobial sepsis. *EMBO Mol. Med*. 12, e11319

46. Wang, J. et al. (2020) Prediction of sepsis mortality using metabolite biomarkers in the blood: a meta-analysis of death-related pathways and prospective validation. *BMC Med.* 18, 83
47. Nakada TA, Russell JA, Boyd JH, Aguirre-Hernandez R, Thain KR, Thair SA et al (2010) Beta2-adrenergic receptor gene polymorphism is associated with mortality in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 181(2):143–149
48. Nakada TA, Russell JA, Boyd JH, McLaughlin L, Nakada E, Thair SA et al (2011) Association of angiotensin II type 1 receptor-associated protein gene polymorphism with increased mortality in septic shock. *Crit Care Med* 39(7):1641–1648
49. Nakada TA, Russell JA, Wellman H, Boyd JH, Nakada E, Thain KR et al (2011) Leucyl/cystinyl aminopeptidase gene variants in septic shock. *Chest* 139(5):1042–1049
50. Angus, D. C., & Van der Poll, T. (2013). Severe sepsis and septic shock. *New England journal of medicine*, 369(9), 840-851.
51. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J, McLuckie A, Willatts S et al (2004) Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32(1):21–30
52. Moncada S, Higgs A (1993) The l-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 329(27):2002–2012
53. Kattan, E., Castro, R., Vera, M., & Hernández, G. (2020). Optimal target in septic shock resuscitation. *Annals of Translational Medicine*, 8(12).
54. Garcia-Alvarez, M., Marik, P., & Bellomo, R. (2014). Sepsis-associated hyperlactatemia. *Critical care*, 18, 1-11.
55. Nedel, W. L., & Portela, L. V. (2024). Lactate levels in sepsis: don't forget the mitochondria. *Intensive Care Medicine*, 1-2.
56. Hernandez, G., Bellomo, R., & Bakker, J. (2019). The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive care medicine*, 45, 82-85.
57. Franzosi, O. S., Nunes, D. S. L., Klanovicz, T. M., Loss, S. H., Batassini, É., Turra, E. E., ... & Vieira, S. R. R. (2020). Hemodynamic and skin perfusion is associated

- with successful enteral nutrition therapy in septic shock patients. *Clinical nutrition*, 39(12), 3721-3729
58. Raymond, J. L., & Morrow, K. (Eds.). (2020). *Krause: Dietoterapia* (15.<sup>a</sup> ed.). Elsevier.
59. Kondrup, J. E. S. P. E. N., Allison, S. P., Elia, M., Vellas, B., & Plauth, M. (2003). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clinical nutrition*, 22(4), 415-421.
60. Martínez Baltanás, A. Impacto del estado nutricional sobre la mortalidad en pacientes con sepsis 2016-2017
61. Singer, P., Blaser, A. R., Berger, M. M., Calder, P. C., Casaer, M., Hiesmayr, M. & Bischoff, S. C. (2023). ESPEN practical and partially revised guideline: clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition*, 42(9), 1671-1689.
62. Cederholm, T., Jensen, G. L., Correia, M. I. T. D., Gonzalez, M. C., Fukushima, R., Higashiguchi, T., ... & GLIM Core Leadership Committee, GLIM Working Group. (2019). GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition—a consensus report from the global clinical nutrition community. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 10(1), 207-217
63. Hiesmayer M. Nutrition risk assessment in the ICU. *Curr Opin Clin Metab Care*. 2012;15(2):174-80
64. Kondrup J, Rasmussen H H, Hamberg O et al. Nutritional Risk Screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003; 22: 321–336
65. Kondrup J, Johansen N, Plum L M et al. Incidence of nutritional risk and causes of inadequate nutritional care in hospitals. *Clin Nutr* 2002; 21: 461–468
66. Heyland D, Dhaliwal R, Jiang X, et al. Identifying critical ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care*. 2011;15(6)
67. Moretti D, Bagilet DH, Buncuga M, et al. Estudio de dos variantes de la puntuación de riesgo nutricional “NUTRIC” en pacientes críticos ventilados. *Nutr Hosp*. 2014;29(1):166-72

68. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) *J Parent Enter Nutr.* 2016;40(2):159-211
69. Canales C et al. Nutrition Risk in Critically Ill Versus the Nutritional Risk Screening 2002. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018;00:1–7
70. Wolfe RR, Martini WZ. Changes in intermediary metabolism in severe surgical illness. *World J Surg.* 2000;24(6):639-47. 13.
71. Casaer M, Ziegler TR. Endocrine and metabolic considerations in critically ill patients 2 Nutritional support in critical illness and recovery. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(9):734-45.
72. Jentzer JC, Vallabhajosyula S, Khanna AK, et al. Management of refractory vasodilatory shock. *Chest.* 2018;154;(2):416-26
73. Kross EK, Sena M, Schmidt K, et al. A comparison of predictive equations of energy expenditure and measured energy expenditure in critically ill patients. *J Crit Care.* 2012;27(3):321-e325-312
74. De Waele E, Opsomer T, Honore PM, et al. Measured versus calculated resting energy expenditure in critically ill adult patients. Do mathematics match the gold standard? *Minerva Anesthesiol.* 2015;81(3):272-82.
75. Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, et al. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309(20):2130-8
76. Grillo-Ardila, C. F., Tibavizco-Palacios, D., Triana, L. C., Rugeles, S. J., Vallejo-Ortega, M. T., Calderón-Franco, C. H., & Ramírez-Mosquera, J. J. (2024). Early Enteral Nutrition (within 48 h) for Patients with Sepsis or Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 16(11), 1560.
77. Ortiz Leyba C, Montejo JC, Vaquerizo A. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Consenso SEMICYUC-SENPE: Paciente séptico. *Med Intensiva.* 2011;35(Supl 1):S72-S77
78. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: A systematic review. *Crit Care Med.* 2001;29(12):2264-70)

79. Rice TW, Morgan S, Hays MA, et al. Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2011;39(5):967-74,
80. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA*. 2012;307(8):795-803)
81. van Zanten, A. R. H., De Waele, E., & Wischmeyer, P. E. (2019). Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. *Critical Care*, 23, 1-10.
82. Wischmeyer PE. Nutrition Therapy in Sepsis. *Crit Care Clin*. 2018;34(1):107-25
83. Patel, J. J., Lopez-Delgado, J. C., Stoppe, C., & McClave, S. A. (2024). Enteral nutrition in septic shock: a call for a paradigm shift. *Current Opinion in Critical Care*, 30(2), 165-171.
84. McClave, S. A., Martindale, R. G., Rice, T. W., & Heyland, D. K. (2014). Feeding the critically ill patient. *Critical care medicine*, 42(12), 2600-2610.
85. Patel JJ, Shukla A, Heyland DK. Enteral nutrition in septic shock: a patho-physiologic conundrum. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2021; 45:74–78
86. Schorghuber M, Fruhwald S. Effects of enteral nutrition on gastrointestinal function in patients who are critically ill. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3:281 – 287
87. Haak, B.W.; Wiersinga, W.J. The Role of the Gut Microbiota in Sepsis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2017, 2, 135–143.
88. Adelman, M.W et al. The Gut Microbiome’s Role in the Development, Maintenance, and Outcomes of Sepsis. *Crit. Care* 2020, 24, 278
89. Dos Santos Quaresma M, Mancin L, et al. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2024, 27:428–433
90. Dowden RA, Wisniewski PJ, Longoria CR, et al. Microbiota mediate enhanced & exercise capacity induced by exercise training. *Med Sci Sports Exerc* 2023; 55:1392–1400.

91. Kim HJ, Kim YJ, Kim YJ, et al. Microbiota influences host exercise capacity via & modulation of skeletal muscle glucose metabolism in mice. *Exp Mol Med* 2023; 55:1820–1830.
92. Scheiman J, Lubber JM, Chavkin TA, et al. Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nat Med* 2019; 25:1104–1109
93. Sommer, F., & Bäckhed, F. (2013). The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nature reviews microbiology*, 11(4), 227-238.
94. Corriero A, Gadaleta RM, Puntillo F, et al. The central role of the gut in intensive care. *Crit Care* 2022; 26:379
95. Marascio, N., Scarlata, G. G. M., Romeo, F., Cicino, C., Trecarichi, E. M., Quirino, A., ... & Russo, A. (2023). The Role of Gut Microbiota in the Clinical Outcome of Septic Patients: State of the Art and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 9307
96. Khalid, I., Doshi, P., & DiGiovine, B. (2010). Early enteral nutrition and outcomes of critically ill patients treated with vasopressors and mechanical ventilation. *American journal of critical care*, 19(3), 261-268.
97. Jenkins, B., Calder, P. C., & Marino, L. V. (2022). A systematic review of the definitions and prevalence of feeding intolerance in critically ill adults. *Clinical Nutrition ESPEN*, 49, 92-102.
98. Klanovicz TM, Franzosi OS, Nunes DSL, et al. Acute gastrointestinal failure is associated with worse hemodynamic and perfusion parameters over 48h after admission in patients with septic shock: retrospective cohort study. *Nutr Clin Pract* 2023; 38:617 – 627
99. Heyland DK, Ortiz A, Stoppe C, et al. Incidence, risk factors, and clinical consequences of enteral feeding intolerance in the mechanically ventilated critically ill: an analysis of a multicenter, multiyear database. *Crit Care Med* 2021; 49:49 – 59.
100. Reintam Blaser A, Bachmann KF, Deane AM. Gastrointestinal function in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2023; 26:463 – 469.

101. Phan, K. A., Dux, C. M., Osland, E. J., & Reade, M. C. (2017). Effect of hypocaloric normoprotein or trophic feeding versus target full feeding on patient outcomes in critically ill adults: a systematic review. *Anaesthesia and intensive care*, 45(6), 663-675.
102. Reintam Blaser, A., Starkopf, J., Alhazzani, W., Berger, M. M., Casaer, M. P., Deane, A. M., ... & ESICM Working Group on Gastrointestinal Function. (2017). Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive care medicine*, 43, 380-398.
103. Stolk RF, van der Poll T, Angus DC, van der Hoeven JG, Pickkers P, Kox M (2016) Potentially inadvertent immunomodulation: norepinephrine use in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 194(5):550–558
104. Nygren A, Thoren A, Ricksten S-E. Norepinephrine and intestinal mucosal perfusion in vasodilatory shock after cardiac surgery. *Shock* 2007;28(5): 536e43.
105. Krejci V, Hildebrand LB, Sigurdsson GH. Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis. *Crit Care Med* 2006;34(5).
106. Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, Specht M, Spies CD, Hannemann L. Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 1997;25(3):399e404.
107. Kles KA, Wallig MA, Tappenden KA. Luminal nutrients exacerbate intestinal hypoxia in the hypoperfused jejunum. *JPEN - J Parenter Enter Nutr* 2001;25(5):246e53
108. Hernandez, G., Teboul, J. L., & Bakker, J. (2019). Norepinephrine in septic shock. *Intensive Care Medicine*, 45, 687-689.
109. Annane, D., Ouanes-Besbes, L., De Backer, D., Du, B., Gordon, A. C., Hernández, G. & Cavazzoni, S. Z. (2018). A global perspective on vasoactive agents in shock. *Intensive care medicine*, 44, 833-846.
110. Russell, J. A. (2019). Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. *Intensive care medicine*, 45, 1503-1517.

111. Wang, L., Zhong, X., Yang, H., Yang, J., Zhang, Y., Zhou, X., ... & Wu, Q. (2024). When can we start early enteral nutrition safely in patients with shock on vasopressors?. *Clinical Nutrition ESPEN*.
112. Flordelis Lasierra JL et al. Enteral nutrition in critically ill patients under vasoactive drug therapy: the NUTRIVAD study. *JPEN - J Parenter Enter Nutr* 2022;46(6):1420e30
113. Al-Diery H, Phillips A, Evennett N, Pandanaboyana S, Gilham M, Windsor JA. The pathogenesis of nonocclusive mesenteric ischemia: implications for research and clinical practice. *J Intensive Care Med* 2019;34(10):771e81.
114. Schott U, Kander T. NOMI after cardiac arrest. Could refined diagnostics improve outcome? *Resuscitation* 2020;157:266e8.
115. Reignier J, Boisrame-Helms J, Brisard L, Lascarrou J-B, Ait Hssain A, Anguel N, et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet* 2018;391(10116):133e43
116. Reignier J, Plantefevre G, Mira JP, Argaud L, Asfar P, Aissaoui N, et al. Low versus standard calorie and protein feeding in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group trial (NUTRIREA-3). *Lancet Respir Med* 2023;11(7):602e12
117. Ohbe H, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Differences in effect of early enteral nutrition on mortality among ventilated adults with shock requiring low-, medium-, and high-dose noradrenaline: a propensity-matched analysis. *Clin Nutr* 2020;39(2):460e7
118. Merchan C, Altshuler D, Aberle C, Papadopoulos J, Schwartz D. Tolerability of enteral nutrition in mechanically ventilated patients with septic shock who require vasopressors. *J Intensive Care Med* 2016;32(9):540e6.
119. Ortiz-Reyes L, Patel JJ, Jiang X, Coz Yataco A, Day AG, Shah F, et al. Early versus delayed enteral nutrition in mechanically ventilated patients with circulatory shock: a nested cohort analysis of an international multicenter, pragmatic clinical trial. *Crit Care* 2022;26(1):173.

120. Preiser, J. C., Arabi, Y. M., Berger, M. M., Casaer, M., McClave, S., Montejó-González, J. C., ... & Wischmeyer, P. (2021). A guide to enteral nutrition in intensive care units: 10 expert tips for the daily practice. *Critical Care*, 25(1), 424.
121. Corcos O, Castier Y, Sibert A, Gaujoux S, Ronot M, Joly F, Paugam C, Bretagnol F, Abdel-Rehim M, Francis F, Bondjemah V, Ferron M, Zappa M, Amiot A, Stefanescu C, Leseche G, Marmuse JP, Belghiti J, Ruszniewski P, Vilgrain V, Panis Y, Mantz J, Bouhnik Y. Effects of a multimodal management strategy for acute mesenteric ischemia on survival and intestinal failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 158-65. e2
122. 26 Klotz S, Vestring T, Rötger J, Schmidt C, Scheld HH, Schmid C. Diagnosis and treatment of nonocclusive mesenteric ischemia after open heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1583-1586
123. Bourcier, S., Klug, J., & Nguyen, L. S. (2021). Non-occlusive mesenteric ischemia: diagnostic challenges and perspectives in the era of artificial intelligence. *World journal of gastroenterology*, 27(26), 4088
124. Leone M, Lefrant JY, Martin C, Constantin JM. Acute mesenteric ischemia, procalcitonin, and intensive care unit. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1378
125. McCarthy E, Little M, Briggs J, Sutcliffe J, Tapping CR, Patel R, Bratby MJ, Uberoi R. Radiology and mesenteric ischaemia. *Clin Radiol* 2015; 70: 698-705
126. Piton G, Capellier G, Delabrousse E. Echography of the Portal Vein in a Patient With Shock. *Crit Care Med* 2016; 44: e443-e445