



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

"RESPUESTA INMUNOMETABOLICA EN EL PACIENTE PEDIATRICO CRITICO"

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA LA

DRA. ARACELI MALDONADO CISNEROS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO
PEDIÁTRICO EN ESTADO CRÍTICO

DRA. MARTHA PATRICIA MARQUEZ AGUIRRE.
TUTOR

INP

INP
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN

C I D
NO CIRCULA

MÉXICO, D.F. MAYO 2013



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

"RESPUESTA INMUNOMETABOLICA EN LE PACIENTE PEDIATRICO CRITICO"

**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**

**DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

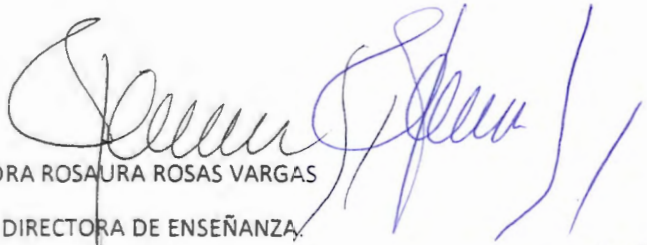
**DRA. MARTHA PATRICIA MÁRQUEZ AGUIRRE
PROFESOR TITULAR**

**DRA. MARTHA PATRICIA MARQUEZ AGUIRRE
TUTOR**

The logo of the Instituto Nacional de Pediatría (INP) is located in the bottom left corner. It consists of a stylized graphic above the letters 'INP' in a bold, sans-serif font.

MÉXICO, D.F. MAYO 2013

"RESPUESTA INMUNOMETABOLICA EN EL PACIENTE PEDIATRICO CRITICO"



DRA ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA.

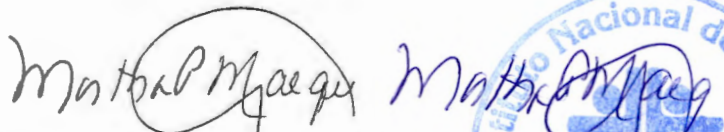


DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. MARTHA PATRICIA MARQUEZ AGUIRRE.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA DEL ENFERMO PEDIATRICO EN ESTADO CRÍTICO.



DRA. MARTHA PATRICIA MARQUEZ AGUIRRE

TUTOR DE TESIS.



RESPUESTA INMUNOMETABÓLICA AL ESTRÉS EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO EN ESTADO CRÍTICO.

Acad. Martha Patricia Márquez Aguirre, Dra. Patricia Zárate C, Dra. Araceli Maldonado C, LN, Daffne Baldwin M, Denisse González E.

Introducción

El paciente pediátrico es especialmente susceptible a los efectos metabólicos a los que conduce la enfermedad grave. La velocidad de crecimiento durante la infancia temprana es mayor que en cualquier otro periodo de la vida, superada solo por el crecimiento durante la vida intrauterina¹, por lo que cualquier situación que altere la homeostasis del niño repercutirá en su crecimiento y desarrollo orgánico con sus potenciales consecuencias a corto y largo plazo.

Entre los factores predisponentes a este mayor impacto que ejerce la enfermedad sobre el niño, se puede considerar el menor porcentaje de masa muscular y grasa en el infante, así como el tener mayores requerimientos energéticos en comparación con los adultos y menor reserva energética^{2,3}. Es por esto que el paciente pediátrico tiene un mayor riesgo de presentar malnutrición cuando padece una enfermedad grave. Si además hay pre-existencia de desnutrición u obesidad esto propiciará consecuencias adversas durante la estancia en la unidad de terapia intensiva.

La incidencia de malnutrición en el niño en estado crítico varía entre un 40-70%⁴. La malnutrición impide una adecuada respuesta del organismo contra la enfermedad y predispone a infección, inestabilidad fisiológica, falla orgánica múltiple, con lo que aumentan los días de estancia hospitalaria y la mortalidad⁵. Por otro lado, la enfermedad aguda modifica de manera significativa las necesidades energéticas del individuo, lo cual es proporcional a la magnitud, naturaleza y duración del daño, por lo que el niño grave es extremadamente vulnerable a los efectos del estrés metabólico prolongado.

El aporte calórico insuficiente acorde a las necesidades propias de la situación de estrés produce depleción de las reservas grasa y proteica así como disminución en la capacidad de respuesta del organismo contra la agresión y un estado de inmunosupresión.

Respuesta metabólica al estrés.

Ante cualquier situación de agresión se establece una respuesta metabólica misma que es común a cualquier enfermedad crítica o trauma grave, variable en función de la gravedad y duración ⁶.

Esta respuesta metabólica al estrés (RME) se caracteriza por cambios adaptativos en el metabolismo de hidratos de carbono, lípidos, proteínas y micronutrientes, que permitirán al paciente enfrentar el incremento en el gasto energético producido por patología grave con el catabolismo.

La persistencia de la respuesta metabólica en conjunto con la falta de soporte nutricional adecuado son considerados los dos factores más importantes en la génesis de la falla nutricional aguda que se presenta en el niño críticamente enfermo ⁷.

La RME se manifiesta como una fase de catabolismo intenso, donde el desgaste proteico a partir de masa muscular es intrínseco al daño ocasionado por el estímulo nocivo (sepsis grave, cirugía mayor, quemadura extensa, etc.). Este catabolismo acelerado obedece tanto a la mayor degradación de proteínas como a la disminución en su síntesis. Son liberados así aminoácidos a partir de proteína estructural (principalmente de músculo esquelético) y se reconoce a esta fase temprana de la RME por el aumento en la excreción de urea urinaria y la consecuente pérdida de nitrógeno, dando por resultado un balance nitrogenado negativo.

El efecto anabólico de la insulina tiende a preservar la proteína muscular tanto por estimular la síntesis proteica como por inhibir la degradación de proteínas. En situación de estrés la ruptura de la proteína muscular permanece elevada independientemente de los niveles de insulina, lo que sugiere "resistencia a la insulina" que también se manifiesta por la presencia de hiperglucemia ⁸.

El estado catabólico será superado una vez que el proceso patológico de base en conjunto con el control de la respuesta metabólica e inflamatoria hayan sido controlados. Posteriormente el organismo entrará a una fase de recuperación y finalmente de anabolismo, que en el niño se refleja al reinstalarse el crecimiento y desarrollo.

Los primeros cambios metabólicos del individuo adulto ante la agresión fueron definidos por Cuthberston ⁹quien denomina “fase Ebb “al primer periodo de la respuesta al estrés caracterizado por disminución la actividad enzimática, del consumo de oxígeno y del gasto cardiaco. En la siguiente fase hipermetabólica conocida como “ Flow “ el gasto cardiaco se encuentra incrementado al igual que el consumo de oxígeno y la producción de glucosa, habrá intenso recambio proteico con la consecuente elevación en la excreción de nitrógeno y por ende pérdida de peso, así como movilización de grasas.

Concretando, el paciente pediátrico al igual que el adulto responde al estrés con cambios que modifican el metabolismo de proteínas, hidratos de carbono y lípidos para apoyar las demandas metabólicas del paciente en situación de gravedad. El entender los cambios metabólicos ante el estrés representa el primer paso para diseñar un plan apoyo metabólico nutricio que tenga como meta favorecer los efectos benéficos de la respuesta metabólica al corto plazo y a la vez disminuir las consecuencias deletéreas a largo plazo.

El estado metabólico del niño en estado crítico hace evidente la necesidad de conocer las bases fisiológicas de la respuesta metabólica al estrés así como la importancia de proporcionar un soporte metabólico-nutricio acorde al momento metabólico por el que el niño está cursando, con la finalidad de aportar sustratos que permitan el mantenimiento de las funciones orgánicas, la recuperación de la enfermedad y el enfrentar el catabolismo.

Cambios involucrados en la respuesta metabólica al estrés en pacientes pediátricos.

Ante la presencia de un estímulo nocivo (sepsis grave, cirugía mayor, quemaduras extensas, trauma) se liberan mediadores neuro-humorales que desencadenarán la respuesta neuroendocrina que se describe a continuación:

- a) Sistema nervioso central: produce dopamina, adrenalina, noradrenalina y otros neurotransmisores.
- b) Sistema endócrino: libera cortisol, glucagón, insulina y otras hormonas conocidas como contra-reguladoras así como catecolaminas.

c) Sistema inmunológico: genera factor de necrosis tumoral, interleucinas, interferón gama y otros mediadores inmunológicos que participarán en el proceso inflamatorio¹⁰.

La acción sinérgica de los mediadores neurohumorales arriba mencionados será la responsable de los siguientes cambios metabólicos que tendrán como meta disponer de sustratos energéticos para enfrentar el catabolismo:

- Incremento en proteólisis a expensas de proteína muscular con aumento en la movilización de aminoácidos, mismos que serán empleados tanto para sintetizar proteínas de fase aguda (proteína C reactiva, fibrinógeno, alfa 1 antitripsina, etc.) que actuarán en el proceso inflamatorio y el resto serán empleadas como sustrato gluconeogénico para la formación de glucosa a nivel hepático. Esta glucosa intervendrá en la reparación tisular y en el control de la inflamación.
- Estimulación de la glucogenólisis, que a pesar de ser un recurso energético de adaptación metabólica tiene como limitante ser reserva que se agota en corto tiempo.
- Activación de la glucólisis anaeróbica con aumento en la producción de lactato que funcionará también como sustrato energético vía ciclo de Cori.
- Disminución en la utilización de glucosa por parte de los tejidos participando así en la génesis de la hiperglucemia por estrés¹¹. Es importante mencionar que en los casos de pacientes con ayuno en asociación con estrés, la administración de glucosa exógena no revierte la gluconeogénesis¹².
- Elevación en los niveles de insulina con resistencia a la acción de la misma.
- Incremento en la gluconeogénesis empleando grasas como fuente energética, ya que se requiere glucosa como sustrato preferencial por tejidos como el cerebro, eritrocitos y médula renal. Este proceso predomina en individuos con bajo peso corporal presumiblemente debido a una elevada relación entre el peso del cerebro en relación al cuerpo y al aumento de requerimiento de glucosa como fuente energética¹³.
- Movilización de sustratos a partir de lipólisis con producción de cuerpos cetónicos que serán empleados como fuente calórica por parte del cerebro.

- Reducción en la síntesis de proteínas de transporte (albúmina, transferrina, prealbúmina).
- Elevación de los niveles séricos de alanina y glutamina, importantes sustratos gluconeogénicos para la obtención obligada de energía en situación de estrés¹⁴.
- Incremento en la excreción urinaria de nitrógeno que se ve reflejada en el balance nitrogenado negativo y en las manifestaciones clínicas de desgaste muscular (pérdida de peso y disfunción inmunológica).

Recomendación: Evaluación individual y precisa de los requerimientos energéticos y proporcionar un soporte metabólico nutricional óptimo y por la vía más adecuada para el paciente debe ser una de las metas en la atención del niño críticamente enfermo.

Impacto de los nutrientes en el paciente pediátrico sometido a estrés metabólico.

Metabolismo de proteínas.

Los aminoácidos juegan un papel crucial con funciones a diversos niveles: estimulan síntesis proteica, generan señales que desencadenan reacciones que a su vez regulan varios aspectos del metabolismo de nutrientes y sirven además como precursores para la producción de importantes sustratos^{15, 16}.

En el organismo, la mayor parte de los aminoácidos (98%) se encuentran integrando la estructura proteica y el restante como aminoácidos libres, por lo que existe un recambio constante de aminoácidos provenientes de reserva proteica.

El recién nacido sano tiene un recambio proteico de aproximadamente 6.7 g/k/día en comparación con el adulto que corresponde a 3.5 g/g/k/día¹⁷. En este contexto, la máxima adaptación fisiológica está presente durante las situaciones de estrés agudo¹⁸ y es a través

de este proceso como se sintetizan los mediadores de la respuesta inflamatoria. Aminoácidos gluconeogénicos como alanina y glutamina son obtenidos a partir de degradación de proteína muscular para ser transportados al hígado y así producir glucosa (ciclo glucosa- alanina).

Si bien la proteína obtenida a partir de músculo es un mecanismo de adaptación efectivo en el corto plazo, en el paciente pediátrico tiene como limitante su duración y el daño potencial que implica disminuir masa magra. La pérdida de músculo a nivel diafragmático producirá falla respiratoria y la de músculo cardíaco disfunción miocárdica y arritmias. Estudios en lactantes han demostrado degradación de músculo hasta en un 25% después de cirugía mayor y un incremento hasta el 100% en la excreción de nitrógeno urinario asociada a sepsis y en niños sometidos a circulación extracorpórea^{19, 20}. La magnitud y duración de la respuesta al daño puede inferirse en base al patrón de respuesta de las proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva(PCR) (marcador de inflamación) y de ciertas proteínas transportadoras como la prealbúmina (marcador de la reserva proteica visceral). Los niveles de pre-albúmina caen en las primeras 12 horas posteriores a la instalación del estímulo nocivo que generó la respuesta metabólica al estrés, reflejando así el grado de catabolismo, mientras que la producción hepática de PCR se eleva como parte de la síntesis de proteínas de fase aguda en respuesta al estrés. PCR y pre-albúmina tienen una respuesta inversa (la primera disminuye y la segunda se eleva en proporción a la magnitud del daño y se normalizan cuando la lesión está controlada). Su medición seriada refleja el patrón de respuesta a la agresión y ayuda a predecir la evolución clínica en el niño grave^{21, 22}. Hay reportes en los que los niveles de PCR mostraron correlacionar con el gasto energético en pacientes en estado crítico²³.

En resumen, la respuesta metabólica en el paciente pediátrico se caracteriza por el aumento en la degradación de proteína muscular y una mayor movilización de aminoácidos libres así generados. Estos aminoácidos libres serán utilizados en la rápida síntesis de proteínas que van a funcionar como mediadores inflamatorios así como en la reparación tisular. Los aminoácidos restantes serán usados por el hígado como sustratos gluconeogénicos.

Metabolismo de hidratos de carbono.

La hiperglucemia es una respuesta metabólica consecuencia de efectos sinérgicos tanto de hormonas contra-reguladoras (cortisol, glucagón, hormona de crecimiento) de neurotransmisores (adrenalina, noradrenalina) liberados por el sistema nervioso simpático, así como de citosinas (factor de necrosis tumoral, interleucinas).

En las fases iniciales de la sepsis se presenta una reacción alfa adrenérgica inhibiendo la liberación de insulina por parte de las células beta, aún ante la presencia de hiperglucemia.

A nivel hepático aumenta la liberación de glucosa pero a su vez está alterada la entrega de la misma al músculo, obedeciendo ambas a resistencia a insulina. La resistencia a la insulina condicionará intolerancia a la glucosa, característica del paciente en estrés metabólico. Hay estudios publicados en pacientes adultos donde mantener la glucemia en ciertos rangos a base de administrar insulina reduce la mortalidad, la incidencia de falla renal aguda, mejora la respuesta inmune y ayuda a normalizar la dislipidemia en pacientes en situación de estrés metabólico.

Por otro lado, el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal juega un papel fundamental dentro de la respuesta metabólica al estrés. La regulación del control a nivel central eleva la liberación de cortisol en corteza adrenal. Esta regulación del cortisol es pieza clave para mantener la respuesta vascular y metabólica en situaciones de estrés²⁴.

El control del factor liberador de corticotrofina (CRF) y la hormona adreno-cortico-trófica (ACTH) está regulado por las acciones de vasopresina y citocinas. La hipercortisolemia (a pesar de niveles bajos de ACTH) favorece la gluconeogénesis.

A nivel periférico se observa una desviación de la producción de mineralocorticoides con generación de glucocorticoides. Esta insuficiencia adrenal relativa se reconoce en ciertos subgrupos de pacientes en estado crítico que quizá puedan verse beneficiados con la administración exógena de glucocorticoides.

Metabolismo de lípidos.

El metabolismo de lípidos está alterado en los pacientes críticamente enfermos como resultado de la acción de hormonas y otros mediadores^{25, 26}. Un comportamiento característico de la respuesta metabólica al estrés severo es el incremento en la

movilización de triacilglicerol a partir de las reservas de tejido adiposo, proceso promovido por catecolaminas y citocinas proinflamatorias (FNT e IL1) y es magnificado por la disminución en la sensibilidad a la insulina por parte del tejido adiposo. Los ácidos grasos no sometidos a oxidación pueden re-esterificarse a triacilgliceroles en el hígado y formar paquetes de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). La producción de triacilglicerol en hígado está elevada en el paciente en estado crítico. En casos de sepsis la lipoproteinlipasa tisular es suprimida por las citocinas inflamatorias y la resistencia a la insulina, todo esto contribuye a que los triglicéridos no se aclaren y se incrementan los niveles séricos de los mismos²⁷.

Las VLDLs pueden unirse a la endotoxina y así favorecer su degradación en el parenquima hepático.

El colesterol sérico no se ve modificado durante situaciones de estrés, incluso puede disminuir.

El proceso inflamatorio generado por una situación de estrés se caracteriza por la producción de citocinas inflamatorias, eicosanoides derivados del ácido araquidónico y otros mediadores inflamatorios como el factor activador de plaquetas y por otro lado de moléculas de adhesión.

Los ácidos grasos poliinsaturados Ω 3 disminuyen la producción de citocinas proinflamatorias y de eicosanoides. Actúan directamente inhibiendo el metabolismo del ácido araquidónico e indirectamente alterando la expresión de genes inflamatorios al afectar factores de transcripción²⁸.

RECOMENDACIÓN; el comprender los eventos metabólicos que acompañan a la enfermedad grave o a la cirugía mayor representa el primer paso para poder diseñar un plan de soporte metabólico nutricio especializado.

Sustratos condicionalmente esenciales.

Glutamina

Es el aminoácido más abundante en el plasma y en la reserva intracelular de aminoácidos libres. Hoy en día se le considera un aminoácido condicionalmente esencial³⁰, particularmente en situaciones de estrés ya que sus niveles disminuyen durante la enfermedad crítica^{30, 31, 32}.

Por otro lado, al momento del nacimiento, hay una supresión súbita del flujo de glutamina, evento de especial importancia en el recién nacido prematuro debido a la situación de adaptación con la que cursa los primeros días de vida y cuando presenta insuficiencia respiratoria o cualquier otra patología propia del periodo neonatal³³.

Al margen de lo antes mencionado, el recién nacido, en especial el neonato pretérmino tiene inmadurez enzimática de ciertas vías metabólicas lo cual puede alterar la síntesis de aminoácidos como cisteína, taurina y prolina, por lo que estos aminoácidos se consideran como condicionalmente esenciales, ya que una vez superada la inmadurez y la sepsis no se requerirá un aporte exógeno extra.

La leche materna contiene cantidades adecuadas de glutamina que favorecen el desarrollo gastrointestinal y la función moduladora de la respuesta inmunológica, metabólica e inflamatoria del neonato³⁴.

El recién nacido alimentado con leche humana va incrementando sus niveles de glutamina durante los primeros meses de la vida. Sin embargo, si el neonato está sometido a situación de estrés, como por ejemplo el síndrome de insuficiencia respiratoria o sepsis, se ha reportado deficiencia de glutamina y arginina durante la etapa aguda de la enfermedad³⁵.

Recomendación; Se ha propuesto que la administración de glutamina en situaciones de estrés para beneficiar la función del tracto gastrointestinal, funciones metabólicas, defensas antioxidantes y el sistema inmunológico. Datos reportados en la literatura son consistentes en relación al mayor beneficio con la administración de glutamina vía parenteral vs vía enteral. Existen reportes donde la suplementación con glutamina no ha mostrado de manera consistente beneficios en recién nacidos prematuros de muy bajo peso y en pacientes pediátricos con enfermedad gastrointestinal ni en niños sometidos a cirugía mayor. Hay estudios que han encontrado disminución en los días de diarrea con la administración de glutamina y de la severidad de la mucositis en niños sometidos a trasplante de células madre, sin embargo, son pocos los estudios realizados en pacientes pediátricos en estado crítico. Hasta el momento las investigaciones relacionadas establecen que los efectos de la glutamina dependen de la vía de administración, duración de la administración y dosis, encontrando mayor beneficio con aportes mayores a 0,2-0.3 g/kg/día. Se requieren desarrollar ensayos clínicos con apropiado diseño metodológico para establecer las dosis tanto por vía enteral como parenteral requerida para disminuir la mortalidad y morbilidad en pacientes pediátricos en estado crítico.

Cisteína

A pesar de ser considerado como un aminoácido condicionalmente esencial no se encuentra en las soluciones de aminoácidos para administración parenteral debido a su inestabilidad bioquímica que produce un precipitado insoluble.

En el adulto la cisteína puede ser sintetizada a partir de metionina, sin embargo, el recién nacido prematuro debido a inmadurez enzimática carece de una adecuada función de la cistationasa hepática que favorece esta conversión, afectando así la disponibilidad de cisteína. Situación similar ha sido reportada en recién nacidos con sepsis^{36, 37}.

Recomendación: Se sugiere en la práctica diaria suplementar con L-cisteína a los recién nacidos, en especial prematuros que están recibiendo nutrición parenteral total, siendo uno de los beneficios el disminuir el ph de la solución de nutrición intravenosa con lo que se

aumenta la solubilidad del calcio y fósforo y por otro lado favorece el alcance de balances nitrogenados positivos^{38,39}.

Inmunonutrición: farmaconutrientes

En los últimos años se han generalizado los términos *inmunonutrición* y *farmaconutrición* basados en el concepto de que la nutrición no solo sirve para administrar sustratos energéticos, sino también mejorar la actividad inmune en el grupo de pacientes en estado crítico.

El término de inmunonutrición se refiere a la adición de nutrientes específicos a los regímenes de nutrición enteral o parenteral en cantidades mayores a los requerimientos normales para lograr un efecto farmacológico que regule la función inmune y así mejorar los resultados clínicos en pacientes sometidos a estrés metabólico. Estos nutrientes específicos, además de regular la respuesta inmune ayudan a controlar la respuesta inflamatoria, el balance nitrogenado y la síntesis de proteínas.

En adultos se han publicado estudios administrando dietas inmunomoduladoras suplementadas con glutamina, arginina, ácido ribonucleico, anti-oxidantes y ácidos grasos omega 3 con resultados clínicos discordantes. Algunos autores han encontrado una disminución en la incidencia de infecciones nosocomiales e incluso de la mortalidad mientras que otros han advertido de efectos adversos^{40,41}.

Las emulsiones de lípidos pueden influir en la respuesta inmune a través de diversos mecanismos. Uno de ellos es a través de la incorporación de ácidos grasos a la membrana de fosfolípidos de las células del sistema inmune, alterando la fluidez, estructura y función de varios receptores de membrana, transportadores, enzimas y canales de iones^{42,43}.

Por otro lado, los ácidos grasos $\Omega 3$ y $\Omega 6$ participan directamente en la respuesta inmune inflamatoria sirviendo como sustrato para la síntesis de eicosanoides (lípidos mediadores de inflamación).

Ante un estímulo nocivo, los ácidos grasos $\Omega 3$ (eicosapentaenoico) y $\Omega 6$ (ácido araquidónico) son movilizados de los fosfolípidos de la membrana celular por la A2 fosfolipasa, estimulándose así las vías de la ciclo y lipooxigenasa. Si predomina la vía del

ácido araquidónico se liberan eicosanoides pro-inflamatorios (PGE₂, leucotrieno B₄, tromboxano 2 y factor agregador de plaquetas. Si la balanza es a favor del eicosapentaenoico se producirán agentes anti-inflamatorios (PGE₃, leucotrieno B₅ y tromboxano 3)⁴⁴.

La necesidad de buscar alternativas para ofrecer soporte nutricional a pacientes en estado crítico ha generado el diseño de fórmulas conocidas como inmunomoduladoras. El empleo nutrición enteral temprana en adultos hospitalizados en unidades de cuidados intensivos está siendo ya una práctica común que ofrece varias ventajas. Investigaciones en pacientes pediátricos graves también ha mostrado beneficios empleando fórmulas con mayor contenido calórico proteico^{45, 46}.

Carcillo en el estudio CRISIS reportó no haber encontrado resultados estadísticamente significativos empleando una fórmula enteral que incluía zinc, selenio, glutamina y prolactina en relación a disminuir la incidencia de infecciones nosocomiales y en la prevención de sepsis en niños inmunocomprometidos.

Al momento actual no hay suficientes estudios publicados en niños, con adecuado diseño metodológico que permitan emitir recomendaciones para el empleo de fórmulas inmunomoduladoras fuera del escenario de protocolos de investigación.

A manera de conclusión final de la presente revisión, la meta del soporte metabólico-nutricio especializado es administrar una nutrición individualizada acorde a las características específicas de cada niño en estado crítico, misma que podrá ser ajustada acorde a los cambios metabólicos y el estado nutricional del paciente. Para esto es necesario continuar desarrollando ensayos clínicos relacionados a buscar métodos sensibles de evaluación nutricional y del comportamiento metabólico de los pacientes pediátricos en estado crítico.

BIBLIOGRAFIA:

1. Chwals WJ. Energy metabolism and appropriate energy repletion in children. In : SS Baker, RD Baker y AM Davis. *Pediatric Nutrition Support*, Jones and Bartlett S 2006, cap 6:65-82.
2. Forbes GB, Bruining GJ. Urinary creatinine excretion and lean body mass. *Am J Clinical Nutr* 1976; 29:1359-1366.
3. Fomon SJ, Haschke, Ziegler EE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr* 1982; 35:1169-1175.
4. Skillman HE, Wisch PE. Nutrition therapy in critically ill infant and children. *JPEN* 2008; 32:520-34 .
5. Lopez-Herce CJ, Sánchez SC, Mencia BS y cols. Consumo calórico en el niño crítico: relación con las características clínicas, aporte calórico y las fórmulas teóricas de cálculo de las necesidades. *An Pediatr(Barc)* 2007;66:229-233.
6. Barret JP, Herdon DN. Modulation of the inflammatory and catabolic responses in severely burned children by early wound excision in the first 24 hours. *Arch Surg* 2003; 138:127-32.
7. Mehta MN, Jaksic T. The critically ill child. *Nutrition in Pediatrics*. 4th ed- Hamilton, Ontario, Canada. BC Decker Inc 2008.
8. Van Den Bergue G, Wouters P, Weekers F. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J of Med* 2001; 345:1359-67.
9. Cuthberston D. Intensive care metabolic response to injury. *Br J Surg* 1970; 57:718-21.
10. DeGroof F. Acute stress response in children with meningococcal sepsis: Important differences in the growth hormone/insuline-like growth factor 1 axis between nonsurvivors and survivors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3118-24.
11. Van den Bergh G, Winters P, Weekers F. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
12. Long CL, Kinney JM, Geiger JW. Nonsuppressability of gluconeogenesis by glucose in septic patients. *Metabolism* 1976;5:193-201.

13. Keshen T, Miller R, Jahhor F. Glucose production and gluconeogenesis are negatively related to body weight in mechanically ventilated very low birth neonates. *Ped Res* 1997;41:132-8.
14. Felig P. The glucose-alanine cycle. *Metabolism* 1973;22:179-207.
15. Windmueller HG, Spaeth AE. Uptake and metabolism of plasma glutamine by the small intestine. *J Biol Chem* 1974;249:5070-9.
16. Frankenfield D. Requerimientos energéticos y macrosustratos. En: *Ciencia y práctica del apoyo nutricional*. Gottschlich MM (editor). American Society for Parenteral and Enteral Nutrition 2006, pp 31-44.
17. Denne SC, Kalhan SC. Leucine metabolism in humans newborns. *Am J Physiol* 1987;253:E 608-15.
18. Keshen TH. Stable isotopic quantitation of protein metabolism and energy expenditure in neonates on-and post-extracorporeal life support. *J Ped Surg* 1997;32:958-62.
19. Keshen TH. Stable isotopic quantitation of protein metabolism and energy expenditure in neonates on and post extracorporeal life support. *J Pediatr Surgery* 1997;32:958-62.
20. Duffy B, Pencharz P. The effect of surgery on the nitrogen metabolism of parenterally fed human neonates. *Pediatr Res* 1986;20: 32-5.
21. Pons Leite HP, Henriques GB, D Carvalho BW. The role of insulin-like growth factor I, growth factor and plasma proteins in surgical outcome of children with congenital heart disease. *Pediatr Crit Care Med* 2001;2(1):29-35.
22. Chwals WJ, Fernandez ME, Jamie AC. Relationship of metabolic indexes to postoperative mortality in surgical infants. *J Pediatr Surg* 1993;28:819-822.
23. Chwals WJ, Lally KP, Woolley MM. Measured energy expenditure in critically ill infants. *J Surg Res* 1988;44:467-472.
24. Roy I, Gatt M. The metabolic response to sepsis: relevance to treatment. *Surgery* 2012;30 (12): 679-797.
25. Hardardottir I, Grunfeld C, Feingold KR. Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:207-215

26. Carpentier YA, Scruel O.. Changes in the concentration and composition of plasma lipoproteins during the acute phase response. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:153-158.
27. Calder PC. Lipids in the critically ill patient . In: *Nutrition and critical care*. Cynober L, Moore F (editors). Darger,Switzerland 2003,75-98.
28. Calder PC. Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc* 2002;61:345- 358.
29. Rose WC. The nutritive significance of amino acids. *Physiol Rev* 1938;18:109-138.
30. Lacey JM, Wilmore DW. Is glutamine a conditionally essential amino acid *Nutr Rev* 1990;48(8):297-309.
31. Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ. Parenteral glutamine supplementation does nor reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004; 113:1209-1215.
32. Gore DC, Jahoor F. Deficiency in peripheral glutamine production in pediatric patients with burns. *J Burn Care Rehabil* 2000;21:171;172.
33. Huang Y, Shao M,Neu J. Immunonutrients and neonates. *European J of Pediatrics* 2003;162(3):122-128.
34. Bernt KM, Walker WA. Human milk as a carrier of biochemical messages. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 1999;88(430):27-41.
35. Becker RM, Wu G,Galanko JA. Reduced serum amino acids concentration in infants with enterocolitis. *J pediatr.* 2000;137(6):785-95.
36. Miller RG, Jahoor F. Decrease cysteine and proline síntesis in parenterally fed premature infants. *J Pediatr Surgery* 1995;30:953-7.
37. Aguilar Z JV. Sanchez VC. Importancia de los aminoácidos condicionalmente esenciales en el recién nacido con nurtición parenteral. *Nutrición Clínica* 2003;6 (4):381-85.
38. Mirtalloy J, Canada T, Johnson D. Safe practices for parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 2004;28(6):S39-S70.
39. Nieman LC, Nepa A.Parenteral and enteral nutrition support: determining the best way to feed. In: *The ASPEN Pediatric nutrition support core curriculum*. Corkins MR. USA 2010. Cap 34, pp433-447

40. Jones NE, Heyland DK. Pharmaconutrition: a new emerging paradigm. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:215-22.
41. Briassoulis G, Fillippou O, Hatzis E. Early enteral administration of immunonutrition in critically ill children. *Nutrition* 2005;21:799-807.
42. Kinsella JE. Lipids, membrane receptors and enzymes: effects of dietary fatty acids. *J Parenter Enteral Nutr* 1990;14(suppl 5) :S200-S217.
43. Calder PC, Jaqoob P, Harvey DJ.. Incorporation of fatty acids by concanavalina-A-stimulated lymphocytes and the effect on fatty acids composition and membrane fluidity. *Biochem J* 1994; 300:509-518.
44. Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr* 2002;56 (suppl 3):S14-S19.
45. Briassoulis GC, Zavaras NJ, Hatzis TD. Effectiveness and safety of a protocol for promotion of early intragastric feeding in critically ill children. *Pediatric Crit Care Med* 2001; 2:13-21.
46. Briassoulis GC, Zavaras NJ, Hatzis TD. Malnutrition, nutritional indices and early enteral feedings in critically ill children. *Nutrition* 2001; 17:548-57.