

TERAPIA IMUNONUTRITIVĂ ÎN LEZIUNEA PULMONARĂ ACUTĂ/SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE ACUTĂ (ALI/ARDS)

Doriana Cojocaru

Catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr.1 „Valeriu Ghereg,, USMF ”Nicolae Testemițanu”,

Summary

Immunonutrition therapy in ALI/ARDS

ALI/ARDS, is the most severe form of Hypoxemic Acute Respiratory Failure and is associated with systemic alterations of inflammatory and immune response. The role of the nutrition process was considered to be only supportive in ALI/ARDS. However, during last years immunonutrition had shown good therapeutic effects in patients with ALI/ARDS. Among the immunonutrients with anti-inflammatory activity, the omega – 3 polyunsaturated fatty acids (PUFA n-3) are probably the most important.

Rezumat

ALI/ARDS reprezintă cea mai severă formă de IRA hipoxemică, însoțit de anomalii complexe, locale și sistemice ale răspunsului inflamator și imun. Rolul nutriției a fost, în mod tradițional, considerat exclusiv suportiv în ALI/ARDS. În ultimii ani însă, imunonutriția confirmă unele efecte terapeutice benefice la pacienții cu ALI/ARDS. Dintre imunonutrienți, acizii grași polinesaturați omega-3 sunt, se pare cei mai importanți.

Actualitatea

ALI/ARDS reprezintă cea mai severă formă de IRA hipoxemică, însoțit de disfuncții/insuficiențe multiple de organe și sisteme și una din provocările majore în secțiunile de ATI. Criteriile actuale de diagnostic au fost stabilite în anul 1994, cu ocazia unei conferințe de consens americano-europene:

- debut acut;
- infiltrate bilaterale la examenul radiologic;
- raportul $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ pentru ARDS și un raport între 200-300 caracterizează diagnosticul de ALI (Acute Lung Injury);
- presiunea capilară pulmonară blocată $\leq 18\text{mmHg}$ sau absența semnelor clinice de hipertensiune atrială stângă

Sunt criteriile simple, ușor de utilizat în practica clinică, permițând punerea cu ușurință a diagnosticului.

Fiziopatologia ALI/ARDS

Din punct de vedere fiziopatologic este caracterizat, în prima fază, prin eliberarea mediatorilor vasoactivi din mastocite, trombocite, alte elemente celulare și endoteliu producând dilatarea și creșterea permeabilității vaselor pulmonare. Ca rezultat din plasmă în spațiul alveolar trece apa, săruri și unele proteine determinând edemul alveolar.

Urmează activarea cascadelor de coagulare și a complementului, producerea în plasmă a factorilor chemotactici pentru celulele (predominant neutrofilele) participante în inflamație. Chemotaxizmul leucocitar conduce la acumularea leucocitelor în zona lezată. De-a lungul peretelui vascular are loc adeziunea și agregarea leucocitară: acest fenomen este cunoscut ca *poziționare leucocitară marginală*. Ulterior, prin peretele vascular, neutrofilele migrează în zonele lezate (migrarea neutrofilelor). În aceste zone migrează și alte tipuri de celule precum macrofagele. Neutrofilele activate capătă capacitatea de a distruge în continuare țesutul pulmonar producând substanțe proinflamatoare ca: metaboliții acidului arahidonic (prostaglandine și leucotriene – mediatori foarte importanți ai inflamației), radicalii liberi, responsabili de lezarea membranelor celulare, fermenți lizozomali (ex. proteaze), care lezează țesuturile, și sistemul complement[2].

Derivaților acidului arahidonic li se acordă o mare importanță în ARDS. Tromboxanii A (TXA) sunt responsabili de creșterea TA pulmonare, într-o fază precoce, prin vasoconstricția pe

care o induc. TXA₂, prostaciclina și leucotrienele au fost asociate cu ARDS și cu stările septic. Leucotrienele intervin în permeabilitatea membranelor, în atragerea PMN, dar acestea nu sunt activități specifice numai în ARDS, ci sunt fenomene generalizate în sepsis și șocul septic. Leucotrienele au fost identificate în concentrații crescute în lichidul de lavaj bronhoalveolar[2,3].

Rolul alimentației terapeutice în ALI/ARDS

Este unul din elementele de bază ale terapiei intensive în ALI/ARDS întrucât: modificările metabolice survenite la acești bolnavi sunt de așa natură încât duc la o liză rapidă a propriilor țesuturi urmate de cașexie precoce (cașexie septică) și la degradarea tuturor funcțiilor vitale; sistemul imun nespecific (reacția inflamatorie) este intens stimulat, celulele inflamatorii (Macrofage, Leucocite Polinucleare) se înmulțesc și sunt activate ceea ce le crește foarte mult nevoile metabolice de substrat și oxigen; constelația endocrină de tip stres (adrenergic-cortizolică) produce intense fenomene hemodinamice, inhibă procesele anabolice, stimulează procesele catabolice (gluconeogeneză din proteine) cu mari distrugerii ale proteinelor funcționale și de structură ale celulelor[1,2,5].

Deci, terapia imunonutritivă la pacienții cu ALI/ARDS trebuie să fie orientată spre diminuarea hiperreactivității sistemului imun, ceea ce va face posibilă o evoluție echilibrată a proceselor de restabilire.

Principiile nutriției terapeutice

- Nutriție enterală precoce, cu un aport caloric adecvat;
- Evitarea aportului caloric exagerat, peste 25 Kcal/kgc/zi;
- Evitarea unui aport excesiv de carbohidrați, care pot determina creșterea coeficientului respirator și a efortului ventilator;
- Control strict al glicemiei;
- Nu avem doar o singură cale bună de realizare a nutriției terapeutice, ci trei: enterală, parenterală și combinația dintre acestea.

În ultimii 10 ani există o tendință netă de "promovare" a nutriției enterale în defavoarea celei parenterale deoarece: nutriția parenterală este grevată de o serie de complicații redutabile, de natură metabolică sau infecțioasă; administrarea de calorii în exces care rezultă din dificultățile aprecierii exacte a necesarului/consumului caloric la pacientul critic cu SDRA; "ignorarea" altor surse de calorii – de exemplu propofol, cu o încărcătură energetică de 1Kcal/ml[1,3].

Nutriția enterală rămâne indiscutabil prima opțiune ori de câte ori este posibil deoarece ne ajută la:

- menținerea integrității structurale și funcționale a tractului gastrointestinal prin prevenirea atrofiei mucoasei intestinale și a pancreasului;
- prezervarea activității secretorii enzimatică a mucoaselor digestive și a pancreasului;
- menținerea secreției GI de IgA;
- prevenția litiazei colecistice.

"În ultimii ani, apărarea mucoasei și menținerea barierei intestinale au rămas obiective terapeutice majore, deoarece influențează pozitiv evoluția bolnavilor din T.I." (Morton J.W.)

Alimentația parenterală privează celulele mucoasei digestive de sursele lor majore energetice și plastice, deoarece ele preiau majoritatea elementelor nutritive din chilul aflat în lumenul tubului digestiv. Aceasta duce la atrofia mucoasei digestive. Prin diminuarea eficienței barierei imune este permisă trecerea din lumen spre circulația portală a produselor nocive apărute în procesele de putrefacție și eliminate de flora patogenă dezvoltată în lumenul tubului digestiv. Translocația bacteriană ar fi cauza inoculării septice intraabdominale sau pulmonare, la bolnavii critici.

La 2/3 din donatorii de organe s-a demonstrat bacteriemie în culturi din nodulii limfatici mezenterici, hepatici, pulmonari, splenici și în sângele periferic, similară cu germenii izolați din tractul gastro-intestinal (Van Goor H.).

Din cauza contribuției foarte importante în declanșarea sau amplificarea fenomenului de generalizare a reacției inflamatorii nespecifice, tubul digestiv și ficatul au fost denumite "**motorul sindromului de insuficiență multiplă de organe**"

Avantajele nutriției enterale precoce:

- este mai sigură și mai eficientă decât nutriția parenterală totală, în comparație cu frecvența complicațiilor;
- complicații septice mai reduse;
- nivele crescute de IgA;
- o reducere a hormonilor catabolici;
- o translocatie bacteriană mai mică;
- o mucoasă digestivă mai bine protejată;
- mortalitate mai redusă;
- mai puțin costisitoare.

Contraindicațiile nutriției enterale:

- pareza gastrică, când volumul aspirației depășește alimentele administrate și produce greață;
- bolnavi cu instabilitate hemodinamică, ce necesită vasopresoare;
- bolnavi ce necesită resuscitare agresivă continuă.

Lipsa zgomotelor intestinale și rezecția de intestin nu sunt contraindicații absolute a nutriției enterale.

Asigurarea unei cantități energetice adecvate este foarte importantă, deoarece, atât insuficiența cât și surplusul de substrat energetic pot avea efecte nefaste. Surplusul de substrat energetic poate dezvolta sau agrava insuficiența respiratorie, crescând ventilația pulmonară, spațiul mort și formarea CO₂ în exces. Insuficiența necesităților energetice duce la utilizarea rezervelor din organism provenite din țesutul muscular inclusiv mușchii respiratori (autocanibalism). Lucrul muscular crescut, insuficiența energetică și patologia pulmonară conduc la insuficiența funcției contractile a mușchilor respiratori și la creșterea perioadei de aflare la ventilație mecanică.

Utilizarea substraturilor energetice de către diafragmă sunt direct proporționale cu intensitatea lucrului efectuat. 60% din masa musculară (fibre de tip I) utilizează acizii grași și glucoza iar 40% (fibre de tip II) – glicogenul depozitat în ficat. Acizii grași sunt principalul substrat energetic pentru țesutul muscular. Cu cât mușchii respiratori sunt mai solicitați, cu atât *importanța acizilor grași este mai mare*. De aceea pentru ca proteinele să fie utilizate în procesele anabolice și regenerative dar nu în calitate de substrat energetic, este necesar un aport energetic suficient[4].

În cadrul metabolizării substraturilor energetice se utilizează o cantitate variată de O₂ și se formează o anumită cantitate de CO₂. Corelarea dintre aceste două gaze se numește *coeficientul respirator* (RQ) = VCO₂/VO₂ (unde VCO₂ = producția de CO₂; iar VO₂ = consumul de oxigen). Coeficientul respirator are următoarele valori: P= 0,8, G= 1, L= 0,71, alcool=0,67. În cazul metabolismului glucidic se produce o cantitate mai mare de CO₂ decât în cazul metabolizării lipidelor, de aceea, la pacienții cu ALI/ARDS este de preferat alimente bogate în lipide și cu un conținut scăzut de glucide.

Importanța acizilor grași în tratamentul imunonutritiv la bolnavii cu ALI/ARDS.

Grăsimile alimentare sunt surse de substrat energetic, transportori ai vitaminelor liposolubile sunt precursori ai eicosanoizilor (prostaglandine și leucotriene).

Raportul acizilor grași din structura membranelor celulare este foarte important în desfășurarea proceselor patologice. Astfel acizii grași omega-6 vor determina, prin metabolizare, producerea de acid arahidonic, de leucotriene 4 cu efect proinflamator și respectiv prostanoizi și trombocani din seria 2, cu efecte proagregante. Spre deosebire de aceștia, acizii grași polinesaturați omega-3 produc prin metabolizare acizii eicosapentaenoic (EPA) și decosahexaenoic (DHA), precursori ai prostanoizilor și leucotrienelor cu efecte antiinflamatoare și antiagregante. Rezultă deci că amploarea răspunsului inflamator este influențată semnificativ de raportul acizilor grași omega-6/omega-3. S-a constatat de asemenea că structura membranelor celulare în acizii grași este influențată decisiv de alimentație („ești ceea ce mănânci”). Astfel administrarea de acizi grași omega-3 determină, după 48 de ore, modificarea structurii

membranei celulare, cu modularea eliberării de citochine și a amplitudinii răspunsului inflamator[1,5].

Pe lângă influențarea răspunsului inflamator prin tipul de metaboliți, acizii grași omega-3 posedă veritabile efecte antiinflamatorii prin mecanisme specifice unui agent farmacologic[5,3]:

- blochează TLR4 (Toll Like Receptor 4) de pe membranele celulare, evitând fixarea pe acesta a endotoxinelor bacteriene;
- blochează TLR2 (Toll Like Receptor 2), pe care se fixează bacteriile gram pozitive;
- blochează – intracelular - NF- κ B (factorul nuclear kappa beta), prevenind astfel activarea genelor ce comandă sinteza de mediatori inflamatori;
- blochează mediatorii inflamației.

Rolul antioxidanților tratamentul imunonutritiv la bolnavii cu ALI/ARDS.

La pacienții cu ALI/ARDS datorită stresului oxidativ, nivelul radicalilor liberi de oxigen este cu mult mai mare. Astfel, tratamentul trebuie să fie suplimentat cu antioxidanți (*vitaminele E și C, carotinele, selenul și taurinul*) în cantități mai mari decât cele recomandate pentru a satisface nevoile la adulții sănătoși[2,4].

Importanța Glutaminei în tratamentul imunonutritiv la bolnavii cu ALI/ARDS.

Este cel mai abundent aminoacid liber din organism. Este considerat un aminoacid neesențial la indivizii sănătoși, dar la pacienții critici devine condiționat esențial.

Mecanismele de acțiune ale glutaminei:

- este precursor al sintezei ac. nucleici;
- combustibil pentru metabolismul limfocitelor și macrofagelor ceea ce determină menținerea funcției sistemului imunitar;
- prezervarea metabolismului celular prin creșterea rezervelor de ATP, cu efect de protecție tisulară.
- combustibil pentru enterocite;
- previne deteriorarea permeabilității intestinale;
- menține structura mucoasei GI;
- exercită efecte trofice în ileon, colonul proximal și distal și previne translocția bacteriană.

Mecanismele de acțiune ale glutaminei ca agent farmacologic:

- inhibă sinteza excesivă de NO, cu efect antiinflamator;
- stimulează sinteza de glutadion, cu efecte antioxidante;
- la nivel pulmonar conservă metabolismul celulelor epiteliale post ingurie endotoxică/oxidantă;
- previne apariția ALI - stimulează lung heat shock factor I phosphorylation (deficitar în ALI)
- crește expresia și sinteza Heat Shock Protein (HSP), cu rol major în răspunsul la agresiune, prin diminuarea eliberării de citokine proinflamatorii.

Se administrează Glutamina I. V. 0,35 – 0,57 g/kg/zi, perfuzie continuă în completare la alimentația standart sau Glutamina enteral 30-50 g (0,35 - 0,65 g/kg/zi).

Toate aceste mecanisme benefice ale imunonutrienților au fost confirmate într-o serie de studii experimentale și clinice în ARDS prin: reducerea neutrofilelor în lavajul bronho-alveolar din ARDS, reducerea incidenței disfuncțiilor de organ.

Primul studiu clinic prospectiv, randomizat, dublu orb, efectuat de către Gadeck et al.[2], în cadrul căruia au fost studiate comparativ două componente utilizate în terapia nutritivă: *Pulmocare* (utilizat în alimentația enterală standartă la pacienții cu patologie pulmonară) și *Oxepa* (utilizat în alimentația enterală specifică la pacienții cu leziune pulmonară acută, îmbogățit cu acizi eicosapentaenoic + acizi linoleic + antioxidanți) . În studiu au participat 146 pacienți cu vârsta cuprinsă între 18-80 ani, aflați în unitățile de terapie intensivă din SUA, însumau criteriile de LPA sau SDRA. Produsele diferă numai în tipul de acizi grași și nivelul de antioxidanți. Pacienților din ambele grupuri li s-au livrat continuu, prin sonda nasogastrică, un

nivel caloric de 75% din consumul bazal de energie x 1,3 pentru cel puțin 4-7 zile. În medie, pacienții au primit 1700 kcal/zi la o rată de 50ml/oră [2].

Rezultatele obținute în studiul Gadeck au fost:

- Scurtarea perioadei de aflare la VM cu 5,3 zile în cazul utilizării Oxepa
- Micșorarea perioadei de aflare în TI cu 4,7 zile în cazul utilizării Oxepa
- Tendința spre micșorarea perioadei de spitalizare în cazul utilizării Oxepa
- Îmbunătățirea oxigenării cu cel puțin 20% cu Oxepa
- Diminuarea procesului inflamator în cazul utilizării Oxepa
- Reducerea semnificativă a incidenței disfuncțiilor de organ
- În cazul utilizării Oxepa s-a determinat o diminuare a letalității dar care nu a avut o relevanță statistică.

Recomandări

1. Pacientul critic cu ALI/ARDS trebuie "hrănit" deoarece postul sau subnutriția în terapie intensivă se asociază cu creșterea mortalității și morbidității.
2. Aportul energetic trebuie echilibrat cu consumul energetic, estimat prin calorimetrie indirectă. În absența calorimetriei indirecte aportul energetic trebuie estimat în funcție de greutate, 25-30 Kcal/kgc/zi, cantitatea totală de calorii calculată trebuie atinsă progresiv, în 2-3 zile.
3. Nutriția parenterală trebuie inițiată în primele 24-48 ore la pacienții la care nutriția enterală este contraindicată sau nu este tolerată și la care se anticipează că nutriția orală completă nu poate fi reluată în următoarele 3 zile.
4. La toți pacienții cu ALI/ARDS la care necesarul caloric nu poate fi administrat complet pe cale enterală trebuie să se adauge NP suplimentară după 48 ore.
5. Emulsiile lipidice trebuie integrate în NP la pacienții critici, pentru a asigura aportul adecvat de energie și acizi grași esențiali, mai ales în nutriția parenterală pe termen lung.
6. Emulsiile lipidice balansate, îmbogățite în ac.Eicosapentaenoic (EPA) și Ac.Docosahexaenoic (DHA) au efecte benefice pe membranele celulare și pe procesul inflamator.
7. La pacientul critic cu ALI/ARDS este necesar de administrat glutamină zilnic în completare la alimentația standard.

Bibliografie

1. Braunschweig CL et al. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta- analysis. Am J Clin Nutr 2001; 74: 534-542.
2. Gadek JE et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid and antioxidants in patients with ARDS. Crit Care Med 1999; 27: 1409-1420.
3. Lochs H. Guidelines on Enteral Nutrition. ESPEN Congress Brussels 2005; web version: www.espen.org
4. Litarczek G. Metabolism, Nutriție, Malnutriție, Alimentație Terapeutică în Terapia intensivă. 2002.
5. Mayer K et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients in patients with sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 1321-1328.