

## REACTANTES DE FASE AGUDA Y SU IMPACTO EN EL ESTADO NUTRICIONAL

Guillén, Jeanid A.; Hawkins, Michael A.; Mislov, Boska E.; Flores, Vanessa M.

Estudiantes de IX semestre de la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá.

Colaboradores: Cepeda, Indira; Saucedo, Yves.

Estudiantes de IX semestre de la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá.

Asesor: Dr. Francisco Lagrutta S.

Médico especialista en Pediatría y Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Panamá.

### Resumen

La respuesta de fase aguda es aquella que se desencadena debido a la presencia de daño tisular, infección o inflamación en nuestro organismo. Dentro de esta respuesta, participan las proteínas de fase aguda para llegar a la restauración de la homeostasis. Los principales mediadores de esta respuesta son las citoquinas. Definiremos el concepto, clasificación, síntesis, regulación y función de los reactantes de fase aguda; desarrollaremos sus efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos, lípidos, proteínas y minerales; y describiremos sus efectos inmunológicos y endocrinos. Además, la relación de los reactantes de fase aguda con el estado nutricional y la utilidad clínica de los mismos.

**Palabras clave:** reactantes de fase aguda, infección, nutrición, inflamación, citoquinas.

### Abstract

The acute phase response develops from tissue injury, infection or inflammation. Within this response, acute phase proteins are involved in the restoration of homeostasis. Cytokines are the main mediators of this response. We'll define the concept, classification, synthesis, regulation and function of acute phase proteins. We'll review its effects on carbohydrates, lipids, proteins and mineral metabolism and we'll describe its immunological and endocrine effects. And also, the relationship between acute phase proteins and nutritional state and the clinic utility.

**Key words:** acute phase reactants, infection, nutrition, inflammation, cytokines.

### Introducción

Las infecciones y el trauma son capaces de causar daños tisulares y procesos inflamatorios, provocar alteraciones en el balance hidroelectrolítico, el metabolismo del nitrógeno, glucosa y lípidos, en las hormonas, la temperatura corporal y la inmunidad. A todos estos cambios sistémicos se les llama *respuesta de fase aguda* e incluye cambios en la concentración de los *reactantes (proteínas) de fase aguda* y cambios metabólicos, endocrinológicos, neurológicos, inmunológicos y nutricionales<sup>1</sup>.

Muchos de estos cambios son observados en períodos de horas o días y son iniciados por la producción y liberación de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) y la interleucina-6 (IL-6) en respuesta al estímulo nocivo<sup>2</sup>.

Todo este proceso incluye fiebre, aumento dramático en la síntesis hepática de proteínas de fase aguda, aumento de neutrófilos inmaduros circulantes, disminución de concentraciones séricas de hierro y zinc, cambios en el metabolismo de los macronutrientes, disminución en la concentración de albúmina, prealbúmina y transferrina y aumento en la concentración de cortisol.

La importancia de esta revisión bibliográfica y el estudio de la relación entre la respuesta de fase aguda y la nutrición,

Se clasifican en dos grandes grupos: proteínas cuya concentración plasmática es superior al nivel basal o *RFA*

radica en que se podría ayudar al control o prevención de mayores complicaciones debidas a una enfermedad en individuos desnutridos o sujetos con carencias específicas.

Las enfermedades infecciosas de la niñez son un problema de salud pública con una alta prevalencia en países subdesarrollados como el nuestro y, además de otras consecuencias, estas enfermedades se conocen por afectar el estado nutricional y de esta manera detener el crecimiento. Esto ocurre debido a que las infecciones pueden disminuir la ingestión de alimentos, perjudicar la absorción de los nutrientes, además que pueden causar pérdidas directas de estos, aumentar los requerimientos metabólicos o las pérdidas catabólicas de nutrientes y posiblemente también perjudicar el transporte de nutrientes a los tejidos diana<sup>3</sup>.

### MARCO TEÓRICO

#### Concepto y clasificación

Los reactantes de fase aguda (RFA) constituyen un grupo heterogéneo de proteínas plasmáticas, estructural y funcionalmente heterogéneas, sintetizadas en el hígado cuya concentración se modifica en respuesta al estímulo de citoquinas.

*positivos*, y proteínas cuya concentración plasmática disminuye o *RFA negativos*. (Tabla 1) Este aumento o disminución es de al menos 25% durante procesos inflamatorios.

**Tabla 1.** Clasificación de los reactantes de fase aguda (RFA)

RFA POSITIVOS	RFA NEGATIVOS
Proteína C reactiva (PCR)	Albumina
Proteína sérica amiloide A (SAA)	Prealbumina
Haptoglobina	Apolipoproteína A1
Alfa-1-Antitripsina	Transferrina
Antiquimiotripsina	Fibronectina
Ceruplasmina	
Fibrinógeno	
Factores del complemento	

### Estructura, síntesis y regulación

Aunque pueden producirse en otras células, la síntesis de los reactantes de fase aguda se realiza principalmente en los hepatocitos. La mayoría son glucoproteínas, a excepción de la PCR y la proteína sérica amiloide A (SAA).

Las citoquinas que se producen y participan durante los procesos inflamatorios son los reguladores más importantes en la síntesis de las proteínas de fase aguda. Esta regulación se da primariamente a través de las citoquinas IL-1 $\beta$  e IL-6;<sup>5,6</sup> sin embargo, también participan de manera importante el TNF- $\alpha$ , interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), factor transformante beta y posiblemente interleucina-8 (IL-8).<sup>7</sup> Las citocinas se producen por diferentes tipos de células, pero las fuentes de producción más importantes son los macrófagos y los monocitos en los sitios de inflamación. Muchas citocinas regulan la producción de otras y a sus respectivos receptores.<sup>8</sup>

La IL-6 es el estimulante principal en la producción de la mayoría de las proteínas de fase aguda<sup>9</sup> y es el indicador más importante de la reacción de fase aguda hepática.<sup>10</sup> Su principal acción es actuar sinérgicamente con la IL-1 y TNF para coestimular respuestas inmunitarias y la inducción de la respuesta de fase aguda en las células del hígado. Es producida por muchos tipos celulares, incluyendo los linfocitos T y B activados, monocitos, células endoteliales, células epiteliales y fibroblastos. Los estímulos para su expresión son TNF y la IL-1, factor de crecimiento derivado de plaquetas y todas las sustancias que activen a los linfocitos T. Es la única citoquina que actúa como coestimulante que aumenta de manera sinérgica los efectos mitógenos de la IL-1 y TNF sobre células T cooperadoras. Es eficaz en el aumento de la caquexia inducida por TNF o IL-1, en la síntesis de glucocorticoides y, estimula la actividad del osteoclasto y el crecimiento del queratinocito. Sin embargo, datos recientes sugieren que IL-6 también tiene muchos efectos antiinflamatorios e inmunosupresivos.<sup>11</sup>

La IL-1. Puede ser producida por prácticamente todas las células nucleadas incluyendo todas las células de la línea monocito-macrófago, linfocitos B, células asesinas naturales (NK), queratinocitos, células dendríticas, astrocitos, fibroblastos, neutrófilos, células endoteliales y

del músculo liso. Se ha comprobado su función en la expresión de muchos genes de proteínas plasmáticas de fase aguda en el hígado. Es rápidamente producida, probablemente luego de la liberación de TNF, y permanece en circulación por un período un poco más largo que este último.

El TNF. En el ser humano existen dos tipos: alfa y beta. TNF- $\alpha$  descrito como caquectina, un mediador circulante del *síndrome de desgaste* relacionado con ciertas enfermedades (como aquellas parasitarias u oncopatías), se produce en macrófagos activados y en menor grado por otros tipos celulares. El TNF- $\beta$  es un producto de linfocitos T activados y es llamado linfotóxina. Estimula la producción de IL-1 e IL-6 amplificando la respuesta de fase aguda en el huésped.

El TNF y la IL-1 se encuentran entre los inductores más importantes de la RFA.

Según su regulación durante el proceso inflamatorio, se pueden distinguir dos clases de proteínas de fase aguda. Clase 1, las cuales están reguladas por IL-1 o combinaciones de IL-1, IL-6 y glucocorticoides; Clase 2, reguladas por IL-6 y glucocorticoides.<sup>12</sup> (tabla 2)

**Tabla 2.** Clasificación de los reactantes de fase aguda (RFA) según su regulación durante el proceso inflamatorio.

CLASE 1	CLASE 2
Haptoglobina	Fibrinógeno
PCR	Alfa-1-Antitripsina
Proteína SAA	Alfa-1-
Alfa-1-Glucoproteína ácida	Antiquimiotripsina
Hemopexina	

### Significado y función biológica

La función principal de los RFA es regular la inflamación, poseen la capacidad para neutralizar al agente inflamatorio; limitar la progresión de la lesión tisular por su acción depuradora de los desechos celulares y productos tóxicos; activan el proceso de reparación; y además, muchos ejercen acción inmunomoduladora.

#### RFA positivos

La función de la proteína C reactiva (PCR) es reconocer en el plasma la presencia de productos potencialmente tóxicos liberados por los tejidos lesionados, unirse a ellos y eliminarlos o facilitar su depuración. Además de su función depuradora, es capaz de opsonizar bacterias facilitando su fagocitosis, incrementar la actividad quimiotáctica y fagocítica de neutrófilos y macrófagos, incrementar la actividad de las células NK y la actividad tumoricida de los macrófagos e inactivar el factor activador de plaquetas (PAF). Sin embargo, es posible que la principal función *in vivo* de la PCR es la activación del sistema del complemento por la vía clásica. La PCR estimula la síntesis de citocinas antiinflamatorias por los macrófagos.

La *proteína sérica amiloide A (SAA)*. Su papel fisiológico no es bien comprendido aún; sin embargo, estudios muestran la existencia de su producción a nivel local en tejidos histológicamente normales, ateroscleróticos, inflamatorios y tumorales.<sup>13</sup> Tiene una función potente en la activación de leucocitos que incluye la inducción de quimiotaxis, la fagocitosis y la adhesión de leucocitos a las células endoteliales.<sup>14</sup> Se asocia rápidamente en el curso de la respuesta inflamatoria aguda con la tercera fracción de las lipoproteínas de la alta densidad (HDL), en las que pasa a ser la principal apoproteína al desplazar a la apo-A<sub>1</sub>. Aunque el significado funcional de la asociación de la SAA con las HDL no se conoce con exactitud, el desplazamiento de la apo-A<sub>1</sub> puede interferir con el metabolismo del colesterol. Al parecer la proteína SAA disminuye la capacidad de unión de las HDL a los hepatocitos y la incrementa en los macrófagos en lugares de necrosis, pudiéndose usar el colesterol en reparación tisular. Esta molécula es el ejemplo más representativo de las proteínas que desempeñan un papel beneficioso en la fase aguda de la inflamación, pero que pueden tener un efecto deletéreo en la inflamación crónica.

La *alfa-1-antitripsina* neutraliza la elastasa, enzima proteolítica liberada por los leucocitos en el foco inflamatorio que destruye el tejido conjuntivo, y además induce la liberación de citocinas inflamatorias. La *antiquimiotripsina* es otra antiproteasa cuyo efecto inhibitorio se ejerce sobre otra enzima proteolítica leucocitaria, la catépsina G. Ambas se depositan sobre las fibras elásticas controlando la remodelación del tejido conectivo. La *haptoglobina* fija la hemoglobina liberada en el foco inflamatorio por la destrucción de hematíes extravasados y lisados. La *ceruloplasmina* ejerce una importante acción antioxidante al poseer actividad superóxido dismutasa. La *alfa-1-glicoproteína ácida u orosomucoide* es una proteína muy importante en el transporte de hormonas o fármacos, interfiere la adhesión de los neutrófilos al endotelio y se fija sobre el colágeno favoreciendo el crecimiento de los fibroblastos. El *fibrinógeno* forma la matriz de fibrina, que limita la progresión del proceso inflamatorio y sirve para el anclaje de otras sustancias.

El sistema del complemento es uno de los principales mediadores inflamatorios por su capacidad de opsonizar al agente agresor, solubilizar y aclarar inmunocomplejos, y la de lisar células generando así péptidos con capacidad para atraer células inflamatorias o degranular mastocitos.

#### RFA negativos

El descenso de la transferrina tiene como finalidad evitar el aporte de hierro al proceso inflamatorio, el descenso de la albúmina y el aprovechamiento de los aminoácidos en la síntesis de otras proteínas.

### RESPUESTA DE FASE AGUDA EN LA INFECCIÓN

El proceso infeccioso provoca un complejo grupo de respuestas que tienen la función de adaptar al organismo a la infección y desarrollar mecanismos de defensa humoral y celular.

El contagio. Para que un patógeno invasor ocasione una infección, primero deberá atravesar una barrera impresionante de defensas de superficie; si este patógeno

logra evadir estas defensas de superficie se origina una respuesta inflamatoria. Una vez implantados, los microorganismos se diseminan más rápido en las mucosas que en la piel. Inicialmente, la diseminación va a tejidos de baja resistencia, por ejemplo, compartimentos aponeuróticos. La diseminación a cavidades serosas (pleura, peritoneo, meninges) es particularmente rápida y peligrosa. Los microorganismos también pueden ascender por los linfáticos desde el sitio de entrada, a los nódulos regionales y así llegar al torrente sanguíneo.

La síntesis de enzimas hepáticas, la disminución de aminoácidos, zinc y hierro la retención urinaria de fosfatos, el aumento de secreción de glucocorticoides y la hormona de crecimiento, además del aumento de la deiodación de tiroxina, son algunas de las alteraciones detectadas en plasma durante el período de incubación de la infección.

La elevación de la temperatura corporal (fiebre) en respuesta a la infección, dada principalmente en el período de estado de la misma, es casi universal en los seres humanos y otros animales. Por tanto, es razonable que la fiebre es un mecanismo de defensa importante en los individuos. La fiebre es la señal más obvia de la respuesta de fase aguda de la infección y la principal manifestación es una elevación de la temperatura corporal, usualmente 1-4 °C. Durante este período de estado, además de la fiebre, se da otro tipo de eventos como lo son el aumento de las proteínas de fase aguda, balances negativos de nitrógeno, magnesio, potasio, zinc, sulfato, fosfato y retención de agua y sal.

Finalmente, en el período de convalecencia, se retoma el balance positivo de los nutrientes alterados por el proceso infeccioso y se incrementa la diuresis.

#### 1. Alteraciones del metabolismo lipídico

El hígado forma los cuerpos cetónicos a partir de los ácidos grasos y los exporta hacia los tejidos extrahepáticos los cuales lo utilizan para producir energía. En caso de infección existe alteración de la misma provocando cambios intra y extrahepáticos. (Figura 1A)

El impacto clínico de la infección sobre los lípidos lleva a fluctuaciones importantes en las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres y triglicéridos que dependen de la actividad de la lipasa lipoproteica. (Figura 1B)

#### 2. Alteraciones en el metabolismo proteico

El fibrinógeno aumenta levemente por la síntesis de las proteínas de fase aguda en el hígado. Este fibrinógeno aumenta después de 24 a 48 horas de la infección no más del doble y su vida media es larga. También aumenta la PCR luego de 6 a 8 horas, de 10 a 100 veces su valor normal y con vida media corta.

Durante el estado infeccioso hay liberación de aminoácidos glucogénicos, como la alanina y la glutamina, que ayudan a la movilización de sustratos nitrogenados a pesar que la mayoría de estos aminoácidos están disminuidos en plasma ya que se utilizan para otras funciones como la síntesis de glucosa, gluconeogénesis, así el nitrógeno residual es eliminado por el ciclo de la urea en orina. (Figura 1C)

El aporte de proteínas en los alimentos que tengan aminoácidos ramificados es capaz de disminuir el catabolismo muscular, mientras que en la convalecencia hay aumento de absorción intestinal de proteínas.

del 90% del cobre plasmático. Durante el período agudo de infección, aumenta su síntesis y liberación hepática, aumentando por lo tanto el cobre en plasma. En las diarreas no ocurre esto, por el aumento de las pérdidas digestivas. Aproximadamente la mitad del cobre de la dieta se absorbe y el resto se excreta por las heces. La ceruloplasmina aparte de estar aumentada en infecciones crónicas, suele estar aumentada también en la desnutrición, colestasis, hepatitis crónica activa, entre otras.

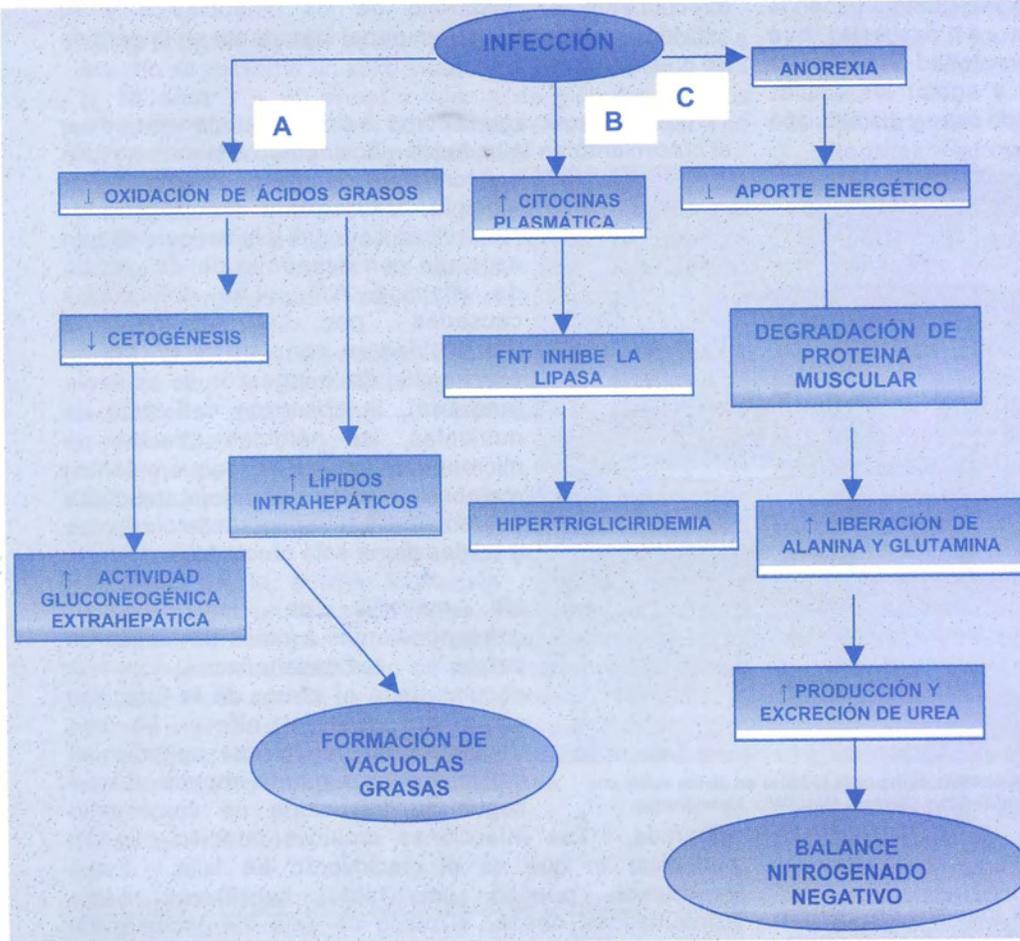


Figura 1. (A) Muestra los cambios intra y extrahepáticos debido al bloqueo de síntesis de cuerpos cetónicos en el hígado durante la infección por disminución en la oxidación de los ácidos grasos. (B) Muestra la inhibición de la enzima lipasa lipoproteica por el factor de necrosis tumoral (FNT), liberado en procesos infecciosos<sup>2,15</sup> produciéndose hipertrigliceridemia. (C) Muestra el catabolismo muscular excesivo que existe en estado de infección. Resultado: un balance nitrogenado negativo.<sup>6</sup>

**3. Alteraciones del metabolismo de los carbohidratos**

El principal impacto de la infección en la nutrición es la dificultad para asimilar la glucosa, a pesar que los niveles de insulina están aumentados, debido a la liberación de hormonas antagonistas de la insulina. Como consecuencia, el organismo trata de regular el supuesto déficit de glucosa activando vías metabólicas reguladoras. (Figura 2) La energía requerida en pacientes con infección no se obtiene de los depósitos de carbohidratos debido a que no son adecuados y además no se utilizan efectivamente para satisfacer las necesidades metabólicas. El zinc se encuentra en varios tejidos incluido el hígado, en el cual se acumula, disminuyendo así de forma significativa en el plasma. El zinc en el hígado, podría ayudar a mantener la estabilidad de las membranas celulares hepáticas; las mismas se pueden afectar por la malnutrición, ocasionada por la disminución de la ingesta o por el aumento de los requerimientos que se pueden dar en el período de la infección. El zinc puede participar como cofactor de enzimas en la síntesis de algunas proteínas de fase aguda y otros factores de inmunidad.

La ceruloplasmina (alfa-2-globina), que forma parte del grupo de proteínas de fase aguda positiva, transporta más

respuesta inflamatoria y, a la vez, provoca un aumento de los factores quimiotácticos en el área de inflamación o infección asegurando una mejor cobertura de las células implicadas. En el hígado provoca que los hepatocitos produzcan cantidades aumentadas de proteínas de fase aguda, las cuales se consideran de gran valor para las defensas inespecíficas del huésped contra infecciones así como en la coagulación sanguínea y la localización de la infección. Es capaz de provocar proliferación del colágeno por parte de los fibroblastos; sobre el músculo produce un efecto liberador de aminoácidos al plasma para su posterior utilización por el hígado.

Entre los efectos producidos sobre los linfocitos B están: activan su proliferación y aumentan la producción de anticuerpos. Sobre los linfocitos T, aumentan la producción de linfocinas como el interferón (IFN) e interleucinas. (IL-4, IL-5 e IL-2) Sobre los macrófagos provoca un aumento en la producción de prostaglandinas, IL-6 y TNF, entre otras.

Podemos agregar que tanto la IL-1 como TNF-alfa comparten funciones similares. Pueden activar células endoteliales y de esta manera, promover la migración de neutrófilos al interior de un sitio inflamado. Inducen además, la producción de factores de crecimiento endotelial

**4. Efectos inmunológicos**

La IL-1 juega un papel importante en el desarrollo de la respuesta metabólica de fase aguda. Además de actuar de forma significativa sobre los leucocitos (neutrófilos, linfocitos T, linfocitos B) actúa sobre diferentes órganos: hipotálamo, médula ósea, hígado.

En el hipotálamo actúa sobre el centro regulador de la temperatura promoviendo la síntesis y liberación local de PGE<sub>2</sub> produciendo así la fiebre, siendo necesaria en este proceso la participación de la IL-6.<sup>16</sup> Además, actúa sobre el centro regulador del sueño en donde por ciertos mecanismos lo induce y, en el centro regulador del apetito, disminuyéndolo. En la médula ósea tiene un efecto proliferativo sobre la serie productora de neutrófilos, incrementando así la

que tienen actividad angiogénica. Estimulan la actividad de la fosfatasa alcalina en los osteoblastos, la resorción de hueso por osteoclastos, el recambio de cartílago por condrocitos y la proliferación de fibroblastos y células sinoviales. El TNF-alfa, IL-1 $\beta$ , IL-6 e INF-gamma tienen la capacidad de producir caquexia o desgaste que probablemente se relaciona con su propiedad de aumentar la actividad de la lipoproteín lipasa y agotar las células adiposas, junto con la pérdida de tejido óseo y disminución de la masa muscular.<sup>18-20</sup>

inducción de la respuesta de fase aguda podría afectar directamente el proceso de remodelado del hueso que se requiere para el crecimiento de los huesos largos. Las citocinas, especialmente IL-6, pueden también afectar directamente el desarrollo de los osteoclastos y su actividad, y podrían jugar un papel importante en la pérdida de hueso.<sup>21</sup>

Tanto la infección aguda como la crónica pueden perjudicar el crecimiento en talla de los niños debido a la malnutrición concomitante de micronutrientes. Por ejemplo, la diarrea, las infecciones respiratorias agudas y la varicela se han asociado con desarrollo de deficiencia de vitamina A.<sup>22</sup> Las deficiencias causadas por el déficit de micronutrientes son causadas por la disminución de la ingestión de alimento (anorexia), la absorción deficiente de nutrientes, las pérdidas directas de micronutrientes, los requerimientos metabólicos o las pérdidas catabólicas aumentadas y el transporte de nutrientes a tejidos diana está afectado.

La mayoría de los estudios correspondientes a niños pequeños en países subdesarrollados, han documentado el efecto de la infección sobre el peso del niño. La alta frecuencia de infecciones perjudica el crecimiento que puede impedir al niño seguir su trayectoria de crecimiento esperada. Las infecciones crónicas también pueden perjudicar lo que es el crecimiento en talla. Estas infecciones pueden ser tanto subclínicas como asintomáticas, desde el punto de vista del paciente así como del médico.<sup>3</sup> La prevención de enfermedades mediante la higiene, control de vectores, promoción de la lactancia materna, y la vacunación es crucial. El tratamiento adecuado para una determinada infección, así como una adecuada terapia nutricional de apoyo durante y después de la recuperación son sumamente importantes.

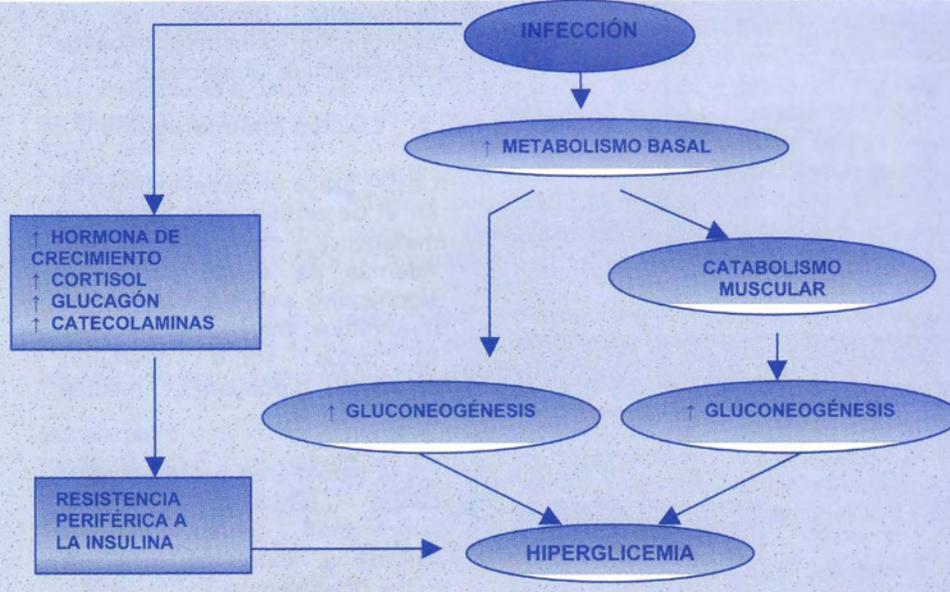


Figura 2. Muestra el efecto de la infección sobre el metabolismo de los carbohidratos en donde existe una resistencia periférica a la insulina<sup>1</sup> y activación de vías reguladoras alternas. Resultado: hiperglicemia.

5. Efectos endocrinos

La IL-1 en conjunto con el TNF-alfa inducen de manera directa la secreción del factor liberador de corticotropina, que estimula la liberación de hormona adrenocorticotrópica de la hipófisis y origina de esta manera, la producción de glucocorticoides por parte de las glándulas suprarrenales.<sup>4</sup> Este efecto provoca una retroalimentación negativa ya que, los glucocorticoides son sustancias inhibitorias de la producción de IL-1 y TNF- $\alpha$ . La IL-1 afecta de manera selectiva a las células  $\beta$  del páncreas originando así cambios plasmáticos en los valores de insulina. Podemos mencionar que durante la reacción de fase aguda puede existir un aumento de aldosterona, y en infecciones por bacterias gramnegativas podemos encontrar aumento de catecolaminas.<sup>10</sup>

En las fases iniciales de la reacción de fase aguda, las hormonas tiroideas son deprimidas y pueden volver a aumentar sobre sus valores normales en el período de convalecencia como parte de su mecanismo regulador durante la infección. Durante el transcurso de la infección podemos encontrar un aumento de la hormona del crecimiento y de secreción de glucagón, como posibles mecanismos reguladores de los efectos metabólicos producidos durante una infección.<sup>1</sup>

IMPACTO DE LAS INFECCIONES EN EL ESTADO NUTRICIONAL

La infección causada por la mayoría de los microorganismos permite la activación de macrófagos y neutrófilos mediante mediadores proinflamatorios. La

UTILIDAD CLÍNICA DE LOS RFA

Los RFA son proteínas marcadoras, las cuales se elevan durante un proceso infeccioso agudo o crónico permitiendo su cuantificación y detección. El hecho que algunos RFA se eleven en mayor proporción en algunas infecciones nos sirve de pronóstico y evaluación de la eficacia o no del tratamiento utilizado aunque no nos dé información de la posible etiología.

Entre los RFA, el más utilizado es la PCR, debido a las características que presenta, por su alta sensibilidad y su cinética de evolución rápida.

La determinación de la PCR es útil en las siguientes situaciones:

1. Valoración del grado de actividad inflamatoria.
2. Diagnóstico y manejo de infecciones: La PCR muestra una elevación considerable en las infecciones agudas bacterianas, mientras que es

moderada o ausente en las infecciones virales. Esto determina que se utilice para la detección de una infección oculta; para evidenciar la presencia de una infección bacteriana, sobre todo cuando el diagnóstico microbiológico es difícil o la obtención del resultado es tardío; y para monitorizar la terapia antibiótica.

3. Diagnóstico diferencial: Podemos mencionar que en la artritis reumatoidea hay una elevación significativa de la PCR en comparación con los valores en el lupus eritematoso sistémico.
4. Cardiopatía isquémica: El incremento de la PCR en pacientes con infarto agudo del miocardio se correlaciona con la extensión de la necrosis. En pacientes que no presenten otros determinantes de riesgo de enfermedad isquémica cardiovascular puede constituir un factor predictivo del desarrollo de infarto al miocardio.

Dentro del grupo de los RFA negativos, el que presenta mayor interés clínico es la prealbúmina que posee la cualidad de presentarse en valores bajos durante un proceso inflamatorio, en donde, niveles muy bajos pueden ser indicativo de gravedad y mal pronóstico.

#### Valoración Indirecta de RFA

La electroforesis de proteínas en suero y la velocidad de eritrosedimentación son determinantes analíticos sencillos utilizados frecuentemente en la valoración de enfermedades inflamatorias. Sin embargo, la utilidad de estas pruebas se limita a detectar alteraciones proteicas de conjunto, siendo poco expresivas de la alteración específica de una proteína. De esta forma se valora en forma indirecta los RFA.

#### Velocidad de Eritrosedimentación (VES)

El aumento de la VES que caracteriza los procesos infecciosos, se explica por el aumento del fibrinógeno y otros RFA, que son moléculas grandes y asimétricas que causan un efecto disipador de las fuerzas de repulsión entre los glóbulos rojos. No es útil en procesos agudos porque tarda varios días en elevarse y normalizarse. La VES no es afectada solamente por el tamaño de la proteína, depende también del número de eritrocitos normales, su forma y tamaño. Algún cambio de estos parámetros puede aumentar o disminuir el valor de la VES. Igualmente es afectado por otras condiciones tales como el uso de antiinflamatorios, la hipercolesterolemia y el tratamiento con heparina.

#### Referencias

1. Castillo C, Lagrutta F. Efecto de las infecciones sobre la nutrición y el metabolismo. *Rev Chil Pediatr* 1988; 59(5):339-44.
2. Sáez-Llorens X, Lagrutta F. The acute phase host reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:83-7.
3. Stephensen CB: Burden of infection on growth failure. *J Nutr* 1999; 129:534S-8S.
4. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340(6):448-54.
5. Mazuki JE, Tolman K, Shapiro MJ. Effects of cytokine antagonists on the hepatic acute-phase response. *J Surg Res* 1997; 68(2):161-9.
6. Ramadori G, Christ B. Cytokines and the hepatic acute-phase response. *Semin Liver Dis* 1999; 19(2):141-555.
7. Wigmore SJ, Fearon KCH, Maingay JP, Lai PBS, Ross JA. Interleukin-8 can mediate acute-phase protein production by isolated human hepatocytes. *Am J Physiol* 1997; 66:1-11.
8. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996; 87:2095-147.
9. Jakab L, Kalabay L. The acute phase reaction syndrome: the acute phase reactants. *Acta Microbiol Immunol Hung* 1998; 45(3-4):409-18.
10. Stites DP, Parslow TG, Terr AI. *Inmunología Básica y Clínica* En: Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C (eds). *Citocinas*. 8va edición. México D.F. El Manual Moderno, S.A. 1996: 135-145.
11. Tilg H, Dinarello CA, Mier JW. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today* 1997; 18(9):428-32.
12. Lyomi S, Tamion F, Petit J, et al. Induction and modulation of acute-phase response by protein malnutrition rats: comparative effect of systemic and localized inflammation on interleukin-6 and acute-phase protein synthesis. *J Nutr* 1998; 128(2): 166-74.
13. Urieli-Shoval S. Expression and function of serum amyloid A, a major acute phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol* 2000; 7(1):64-69.
14. Suffredini AF, Fantuzzi G, Badolato R, Oppenheim JJ, O'Grady NP. New insights into the biology of the acute phase response. *J Clin Immunol* 1999; 19(4):203-14.
15. Fleck A. Clinical and nutritional aspects of changes in acute-phase proteins during inflammation. *Proc Nutr Soc* 1989; 347-54.
16. Weiss G, Bogdan C, Hentze MW. Pathways for the regulation of macrophages iron metabolism by antiinflammatory cytokines IL-4 and IL-13. *J Immunol* 1997; 158:420-5.
17. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens En: Mackowiak PA (ed). *Fever Basic Mechanisms and managements*. 2da edición. Philadelphia. Lippincott-Raven 1997: 87-116.
18. Tai H, Miyaura C, Pilbeam CC, et al. Transcriptional induction of cyclooxygenase 2 in osteoblasts is involved in interleukin induced osteoclasts formation. *Endocrinology* 1997; 138:2372-9.
19. Moldawer LL, Copeland EM III. Proinflammatory cytokines, nutritional support, and the cachexia syndrom: interactions and therapeutic options. *Cancer* 1997; 79:1828-39.
20. Hardarottir I, Grunfeld C, Feingold KR. Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5:207-15.

21. Barton BE. IL-6: Insights into novel biological activities. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 85:16-20.
22. Rahman M, Mahalanabis D, Alvarez JO, et al. Acute respiratory infections prevent improvement of vitamin A status in young infants supplemented with A. *J Nutr* 1996; 126:628-33.

23. Brown KH, Stallings RY, Kanashiro HC, López de Romana G, Black RE. Effects of common illness on infants' energy intakes from breast milk and other foods during longitudinal community-based studies in Juascar (Lima), Perú. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:1005-13.

24. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

25. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

26. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

27. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

28. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

29. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

30. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

31. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

32. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

33. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

34. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

35. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

36. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

37. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

38. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

39. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

40. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

41. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

42. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

43. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

44. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

45. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

46. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

47. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

48. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

49. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

50. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

51. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

52. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

53. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

54. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

55. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

56. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

57. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

58. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

59. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.

60. Barton BE, Hanson DD, Hanson DD, et al. Interleukin-6: A novel cytokine with biological activities. *J Biol Chem* 1994; 269:1811-1816.