

ORIGINAL

La cinética de la citrulina y la arginina y su valor como factor pronóstico en pacientes pediátricos críticamente enfermos[☆]



J. Blasco-Alonso^{a,*}, P. SánchezYáñez^b, V. Rosa Camacho^b, J.M. Camacho Alonso^b, R. Yahyaoui Macías^c, R. Gil-Gómez^b y G. Milano Manso^{b,d}

^a Sección de Gastroenterología, Hepatología, y Nutrición Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital Materno-Infantil, Málaga, España

^b Sección de Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricas, Hospital Materno-Infantil, Málaga, España

^c Servicio de Laboratorio, Hospital Carlos Haya, Málaga, España

^d Grupo IBIMA Pediatría Integral

Recibido el 3 de julio de 2014; aceptado el 28 de octubre de 2014

Disponible en Internet el 16 de febrero de 2015

PALABRAS CLAVE

Citrulina;
Arginina;
Síndrome de
respuesta
inflamatoria
sistémica;
Enfermedad crítica;
Pediatría

Resumen

Introducción: Se han documentado bajas concentraciones de citrulina y arginina plasmáticas en niños en diversas condiciones patológicas. Hipótesis: La cinética de citrulina y arginina plasmáticas durante la enfermedad crítica pediátrica se correlaciona con parámetros evolutivos clínicos y bioquímicos.

Pacientes y métodos: Estudio observacional unicéntrico prospectivo en pacientes de 7 días a 14 años ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (PICU). Los datos bioquímicos y clínicos fueron recogidos al ingreso, a las 12 h, a las 24 h, al 3.º y al 7.º día.

Resultados: Un total de 44 pacientes críticamente enfermos fueron incluidos y un grupo control de 51 niños sanos. La citrulina desciende de forma significativa ($p < 0,05$) a las 12 h de ingreso con niveles bajos mantenidos hasta el día 7, comenzando un aumento progresivo después. La arginina ya está descendida a las 6 h, aunque tiene una subida más precoz (día 3). La disminución de citrulina al tercer día se correlaciona directamente con la arginina. Hay correlación entre la elevación de la citrulina al 7.º día con menor duración de ventilación mecánica, menor estancia en PICU y menos complicaciones. Los niveles de citrulina bajos al 7.º día aún descendidos el día 7 se asocian con un mayor aumento de PCR y procalcitonina en primeras 24 h. La disminución de arginina en las primeras 12 h se correlaciona inversamente con estancia más larga, mayor número de complicaciones y aumento de reactantes de fase aguda en día 3.

[☆] Se presentaron datos preliminares en el Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP), celebrado en Pamplona en mayo de 2013.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javierblascoalonso@yahoo.es (J. Blasco-Alonso).

KEYWORDS

Citrulline;
Arginine;
Systemic
inflammatory
response syndrome;
Paediatrics;
Critical illness

Conclusiones: Hay disminución de arginina y citrulina en los primeros días de la enfermedad crítica, con recuperación al 3.º y 7.º día, respectivamente, y existe una relación entre mayor disminución y peor evolución.

© 2015 Publicado por Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Pediatría.

Citrulline and arginine kinetics and its value as a prognostic factor in pediatric critically ill patients

Abstract

Introduction: Low concentrations of plasma citrulline and arginine have been reported in children under various pathological conditions. Hypothesis: Plasma citrulline and arginine levels undergo different kinetics during the early days of critical illness in children according to the severity of symptoms and can be correlated with other clinical and laboratory parameters associated with the SIR.

Patients and methods: A single-center prospective observational study in patients 7 days to 14 years admitted to pediatric intensive care unit (PICU). Citrulline and arginine blood levels (blood in dry paper, analysis by mass spectrometry in tandem), acute phase reactants and clinical data were collected on admission, at 12 h, 24 h, 3 and 7 days.

Results: A total of 44 critically ill patients were included and control group was formed by 42 healthy children. The citrulline and arginine kinetic analysis showed: 1) Citrulline falls significantly ($P < .05$) at 12 h of admission; levels remain low until day 7 and begin progressive increase again. 2) Arginine is already lowered at 6 h, although an earlier rise occurs (3rd day). 3. The decrease of citrulline in the first 3 days of admission positively correlates with arginine kinetics. Bivariate analysis showed: 1) Correlation of elevated citrulline on the 7th day with shorter duration of mechanical ventilation, lower PICU stay and lower occurrence of complications. The levels of citrulline still descended at day 7 are associated with increased CRP/procalcitonin elevation at first 24 h. 2) The greatest decrease of arginine in the first 12 h is associated with a longer PICU stay and greater number of complications and increase of acute phase reactants at 3 days.

Conclusions: There are decreased levels of arginine and citrulline in the first days at PICU, with recovery at the 3rd and 7th day respectively, and a relationship between a greater decrease and a worse outcome and between a longer income and a higher serum CRP/procalcitonin.

© 2015 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Pediatría.

Introducción

La citrulina es un aminoácido no proteico sintetizado en la mucosa intestinal a partir de la glutamina y aminoácidos derivados¹. La arginina es un aminoácido condicionalmente esencial y es el portador de nitrógeno más abundante en el cuerpo humano. Este aminoácido se obtiene de fuentes dietéticas y mediante su síntesis endógena a partir de la citrulina en el ciclo de la urea del riñón². La arginina tiene efectos secretagogos (insulina, IGF-I, glucagón, prolactina) y timotróficos (aumento de la producción de linfocitos y macrófagos); es asimismo precursora de varias moléculas de gran importancia en los mecanismos compensatorios involucrados en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) mediante la acción de enzimas específicas con diversas funciones, como la arginasa, la arginina-glicina transaminada y la óxido nítrico sintasa (NOS).

Se ha demostrado que en situaciones de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) hay un aumento en la actividad de la NOS inducible (iNOS) calcio-independiente, lo que produce vasodilatación y genera hipotensión arterial y shock séptico,

mientras que los peroxinitrilos liberados en el proceso causan daño tisular y depresión miocárdica. La activación de la isoforma inducible produce la depleción de la arginina, limitando la disponibilidad de ambas y la actividad de las células T, lo que a su vez conlleva una respuesta reducida a la infección. Revisiones sistemáticas recientes sobre la disfunción de la barrera intestinal han explorado la influencia del intestino, que es a la vez causante y víctima, en la fisiopatología del SRIS³.

Se ha planteado la hipótesis de que el intestino asumiría un papel protagonista en la fisiopatología de la enfermedad crítica, considerándolo a menudo «motor» de la respuesta inflamatoria sistémica. Las alteraciones de la barrera intestinal pueden llegar a producir lesiones en órganos lejanos y síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO). Lo ideal es evaluar la función del intestino delgado en pacientes críticamente enfermos para determinar la composición, momento y vía de administración más adecuados para la alimentación enteral. Además, la evaluación de la función del intestino delgado puede llevar a hallazgos que contribuyan a mantener la integridad de los enterocitos. Los

pacientes críticamente enfermos presentan una probabilidad alta de tener mermada la función de los enterocitos, principalmente a consecuencia de una disminución del flujo sanguíneo esplácnico asociada a la hiperpermeabilidad intestinal y la traslocación bacteriana, un estado patológico que juega un papel crucial en el desarrollo de sepsis y SDMO⁴.

Se han descrito niveles plasmáticos reducidos de citrulina y arginina en niños con diversas enfermedades⁵, muchas de las cuales están relacionadas con problemas intestinales⁶. Se ha demostrado que los pacientes adultos con sepsis tienen niveles reducidos de arginina⁷. Estudios previos en pacientes adultos críticamente enfermos apuntan a la arginina y la citrulina como marcadores de mortalidad precoz con resultados contradictorios^{8,9}; hasta la fecha no existen datos similares para la edad pediátrica.

El objetivo de este estudio es determinar la correlación entre los niveles plasmáticos de citrulina y arginina y la gravedad y el grado del SRIS.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional unicéntrico prospectivo. Los pacientes reclutados se dividieron en 2 grupos, uno de niños críticamente enfermos (grupo A) y otro grupo de control de niños sanos no hospitalizados sin enfermedad conocida o antecedente infeccioso el mes anterior (grupo B). El grupo A lo formaron pacientes admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) entre enero y mayo del 2012 que cumplían los criterios de admisión: edad de 7 días a 14 años, estancia hospitalaria de un mínimo de 3 días y consentimiento informado firmado. Los criterios de exclusión fueron la cirugía abdominal, la radioterapia abdominal, la inflamación o necrosis intestinal (enterocolitis, mucositis...), desarrollo de hipertensión pulmonar y edad inferior a los 7 días.

Se revisaron datos clínicos (estancia en la UCIP, duración de la ventilación mecánica [VM], soporte vasoactivo) y valores analíticos (leucocitos, ácido úrico, proteína C reactiva [PCR], albúmina, arginina y citrulina). Las muestras para la determinación de citrulina y arginina se recogieron en papel filtro S&S 903 y todas se analizaron mediante espectrometría de masas en tándem nada más recogerse; las determinaciones se realizaron por duplicado para evaluar la variabilidad del método. Las muestras de sangre en papel se almacenaron congeladas a -20°C , y se mantuvieron secas y protegidas de la luz. Las muestras para otros reactantes de fase aguda se recogieron al ingreso, a las 12 h, a las 24 h, y al tercer y séptimo día. Todas las muestras se recogieron tras 3 h en ayunas, por lo que los resultados de los aminoácidos representan condiciones postabsortivas.

El riesgo de mortalidad pediátrica (pediatric risk of mortality [PRISM]) es una escala de predicción desarrollada para establecer los parámetros fisiológicos requeridos para evaluar el riesgo de mortalidad en la UCIP y para obtener una ponderación objetiva de las variables analizadas. Los resultados se ajustaron por edad (en meses) y se expresaron como porcentajes (riesgo de mortalidad). La gravedad de la disfunción respiratoria se evaluó mediante cocientes $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (PF), lo que requirió la medición diaria de los gases arteriales.

Consideramos que había disfunción neurológica si se encontraban lesiones cerebrovasculares (prueba de imagen) o si la saturación cerebral de oxígeno descendía un 20% o más de la saturación basal durante 15 s (desaturación cerebral). Se estableció la necesidad de una estancia de una semana o más en cuidados intensivos como un marcador de morbilidad. Se definió la disfunción pulmonar como un coeficiente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inferior a 300 y la disfunción renal como un nivel plasmático de creatinina elevado más de un 20% con respecto al basal. La evolución se consideró desfavorable cuando el paciente desarrolló disfunción pulmonar, renal, o neurológica, requirió tratamiento con 2 o más fármacos vasoactivos (inestabilidad hemodinámica), o acabó falleciendo. Así, dividimos el grupo A en 2 subgrupos (A1: condición favorable; A2: condición desfavorable).

Se obtuvo el consentimiento informado de los padres de todos los pacientes incluidos en el estudio, que fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Centro Provincial de Málaga en 2011. Se realizó un análisis descriptivo en el que las variables continuas se expresaron como la mediana y el rango intercuartílico (RIQ) y las categóricas como frecuencias y porcentajes. Para variables con una distribución normal y varianzas homogéneas, la comparación entre los 2 grupos se realizó mediante la prueba t de Student para muestras independientes. Para la comparación de variables que no pasaron las pruebas de normalidad y de homogeneidad de varianzas se recurrió a la prueba U de Mann-Whitney. La comparación de las medias de los pacientes de los grupos favorable, desfavorable y de control se realizó mediante ANOVA. La correlación entre variables se evaluó mediante la ρ de Spearman. Se estableció un nivel de significación estadística para 2 colas de $p < 0,05$.

Resultados

Se acabó incluyendo a un total de 44 pacientes en el grupo A (32 en el subgrupo A1 y 12 en el A2): el 43,1% eran niños con una mediana de 7,3 meses de edad (RIQ: 2,9-41,7), con una puntuación del PRISM a las 24 h del ingreso del 6,65% (RIQ: 2,07-6,65) y una duración promedio de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos de 6,0 días (RIQ: 4-10). El 90,2% de los pacientes ingresados recibieron VM, con una duración superior a las 24 h en tan solo un 38,5%; se administraron agentes vasoactivos al 50,8%. La complicación principal fue la inestabilidad hemodinámica (17%), seguida de la dificultad respiratoria (16%), la disfunción renal (14%), el deterioro neurológico (5%) y la sepsis nosocomial (5%), mientras que el 54% (24 pacientes) no sufrieron complicaciones relevantes; un paciente falleció durante el seguimiento.

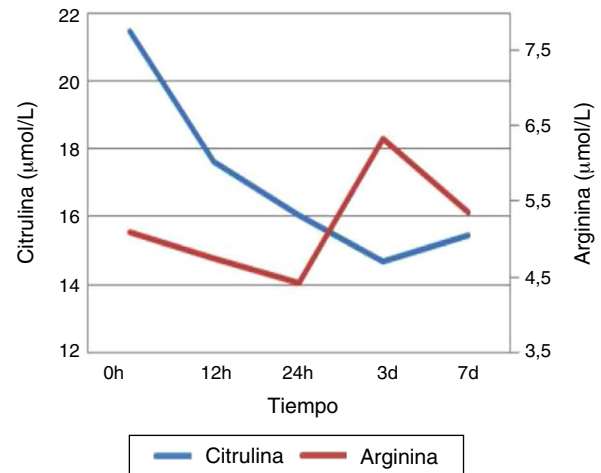
El grupo de control B lo formaban 51 niños sanos sin enfermedad celiaca, con función hepática y renal normales (creatinina 0,38 mg/dL) y una edad media de $4,9 \pm 2,4$ años, con una grasa fecal de 24 h normal ($2,2 \text{ g}/24\text{h}$). El ajuste por edad se realizó mediante métodos directos.

La **tabla 1** muestra la cinética de la citrulina y la arginina séricas, permitiendo hacer comparaciones entre sujetos sanos y niños críticamente enfermos. Los niveles séricos de citrulina siempre fueron mayores en el grupo de control que en los niños críticamente enfermos ($28,9 \pm 11,6 \mu\text{mol/L}$;

Tabla 1 Cinética de las variables analíticas principales del estudio, comparando los sujetos sanos y ambos grupos de niños críticamente enfermos

Variables analíticas	Pacientes críticamente enfermos (grupo A) n = 44					Niños sanos (grupo B) n = 51	
	Evolución	0-6 h	12 h	24 h	Tercer día	Séptimo día	
Citrulina ($\mu\text{mol/l}$)	Subgrupo A1	21,03 \pm 8,58*	18,52 \pm 11,29*	17,59 \pm 9,52*	15,98 \pm 7,88*	18,65 \pm 7,00*	28,9 \pm 11,6
	Subgrupo A2	20,46 \pm 11,56*	13,52 \pm 5,56*	13,54 \pm 5,08*	12,02 \pm 5,02*	11,24 \pm 3,45***	
Arginina ($\mu\text{mol/l}$)	Favorable	4,93 \pm 3,24*	5,81 \pm 4,98	5,40 \pm 4,81	7,30 \pm 6,94	6,82 \pm 6,37*	57,3 \pm 26,4
	Desfavorable	5,08 \pm 5,35	2,40 \pm 0,85**	3,18 \pm 3,06	3,04 \pm 1,34*	3,43 \pm 2,42*	
PCR (mg/l)		15,04 \pm 34,05*	68,49 \pm 47,64*	75,82 \pm 66,08*	61,55 \pm 51,67*	2,7 \pm 0,3	
PCT (ng/mL)		12,89 \pm 37,33*	22,23 \pm 7,58*	7,01 \pm 10,50*	1,68 \pm 2,48*	0,2 \pm 0,05	

Subgrupo A1: condición favorable; subgrupo A2: condición desfavorable.

* $p < 0,05$ en comparación con sujetos sanos.** $p < 0,05$ en comparación con sujetos con evolución favorable.**Figura 1** Cinética de la citrulina y la arginina.

$p = 0,0001$), lo que también se observó en los niveles de arginina ($57,3 \pm 26,4 \mu\text{mol/L}$; $p = 0,0001$). En lo concerniente a la citrulina, se observó un descenso significativo a las 12 h del ingreso ($p < 0,05$), y los niveles disminuidos se mantuvieron hasta el séptimo día. La arginina ya se encontraba por debajo del nivel normal a las 6 h del ingreso, lo que resultó en una elevación mayor (día 3), manteniéndose estable a partir de ese momento (fig. 1). Encontramos una correlación estadísticamente significativa entre la citrulina y la arginina a las 12 h del ingreso ($p = 0,049$), así como una correlación directa entre los niveles de arginina de 24 h y los de citrulina de 12, 24 h, y 3 días ($p = 0,003$; $0,0001$ y $0,049$, respectivamente). Las características demográficas de ambos subgrupos en el grupo de casos A se exhiben en la tabla 2.

Al comparar los 2 grupos de niños críticamente enfermos (con evolución favorable y desfavorable) se puede ver que hay diferencias estadísticamente significativas en la arginina de 12 h ($p = 0,002$), la arginina del tercer día ($p = 0,011$) y la citrulina del séptimo día ($p = 0,005$), que siempre fueron más bajas en los niños con condición desfavorable.

La figura 2 muestra las diferencias en la cinética de la citrulina y la arginina con respecto a la evolución final, con una disminución mayor en ambas variables en pacientes con evolución desfavorable, y la figura 3 representa la cinética de la PCR y la procalcitonina (PCT). Hay una clara correlación inversa entre la citrulina del séptimo día (fig. 4) y la duración de la VM ($\rho = -0,6$; $p = 0,005$), la duración de la estancia en la UCIP ($\rho = -0,5$; $p = 0,021$) y un menor número de complicaciones ($\rho = -0,59$; $p = 0,012$). También hay una correlación inversa estadísticamente significativa entre una mayor disminución de arginina a las 12 h del ingreso y estancias más largas en la UCIP ($\rho = -0,35$; $p = 0,042$) y mayor número de complicaciones ($\rho = -0,32$; $p = 0,022$).

Entre las correlaciones de parámetros analíticos encontramos que la citrulina que se mantenía reducida en el séptimo día iba asociada a una elevación de la PCR ($\rho = -0,47$; $p = 0,033$) y la PCT de 24 h ($\rho = -0,67$; $p \leq 0,002$). Cuanto mayor era el descenso en los niveles de arginina de 12 h, mayor era la elevación de la PCR del tercer día ($\rho = 0,40$; $p = 0,06$) y de la PCT del tercer día ($\rho = -0,52$; $p = 0,017$).

Tabla 2 Características demográficas del grupo A, comparando a los pacientes con condiciones favorable y desfavorable y análisis estadístico

	Condición favorable (subgrupo A1)	Condición desfavorable (subgrupo A2)	Significación estadística (p)
n	32	12	-
Edad (meses)	31,5 ± 3,65	9,8 ± 15,2	0,01
Sexo femenino (%)	56,2	58,3	NS
Puntuación PRISM (%)	14,9 ± 18,3	19,8 ± 37,2	NS
Ventilación mecánica(horas)	9,0 ± 19,5	212,0 ± 176,5	0,002
Estancia en UCIP (días)	4,9 ± 3,4	16,3 ± 9,8	0,002
Arginina 12 h	5,8 ± 4,9	2,4 ± 0,8	0,002
Arginina tercer día	7,3 ± 6,9	3,9 ± 1,3	0,011
Citrulina séptimo día	18,6 ± 7,0	11,2 ± 3,4	0,012

Discusión

Se han realizado poco estudios que analicen en profundidad los cambios en el metabolismo de la arginina y la citrulina en pacientes adultos con sepsis. El metabolismo de la arginina en pacientes pediátricos con sepsis se ha estudiado a fondo usando isótopos estables¹⁰. El ajuste por edades es una técnica ampliamente empleada en epidemiología para eliminar el sesgo de confusión introducido por la diferente composición por edad de varias poblaciones y para presentar un resumen de datos para edades específicas. El método más empleado, conocido como ajuste directo, fue propuesto por Neison en 1844 y consiste en calcular la media ponderada de las tasas específicas por edad, empleando como pesos la composición de una población de referencia arbitraria.

Como la hipertensión pulmonar va asociada a los niveles de arginina e influida por polimorfismos de la carbamil-fosfato sintetasa, no incluimos pacientes ingresados en la unidad con hipertensión pulmonar.

El descenso en los niveles plasmáticos de aminoácidos en la inflamación se atribuye en gran parte a un aumento

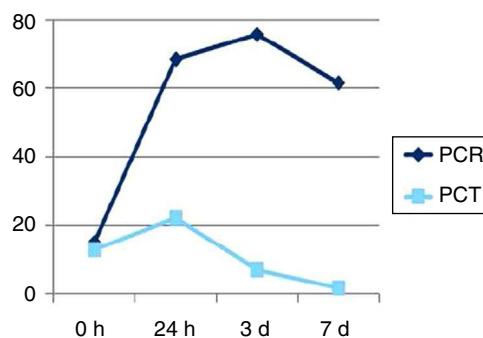


Figura 3 Cinética de la PCR (mg/l) y la PCT (ng/mL).

del aclaramiento metabólico de los aminoácidos liberados que es probable que lleve a cabo el hígado para la síntesis de proteínas hepáticas, la gluconeogénesis y la síntesis de urea.

En nuestra serie, los niveles plasmáticos de citrulina descendieron rápidamente y se situaron significativamente por debajo de los niveles normales (grupo de control) a las 12 h

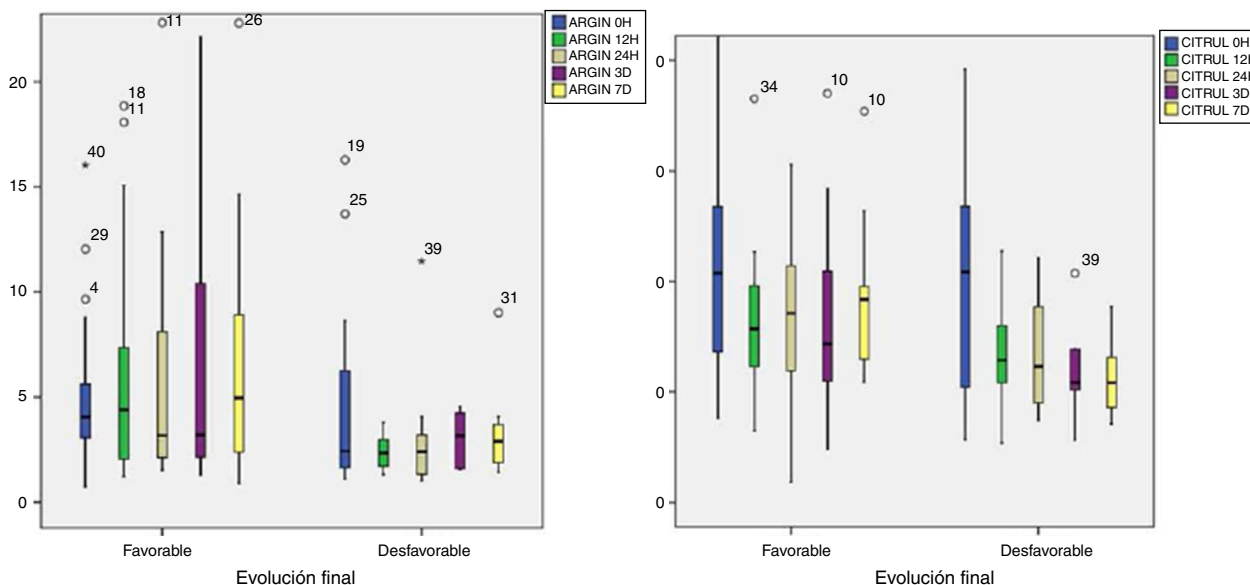


Figura 2 Cinética de la arginina y la citrulina (µmol/l) según la evolución.

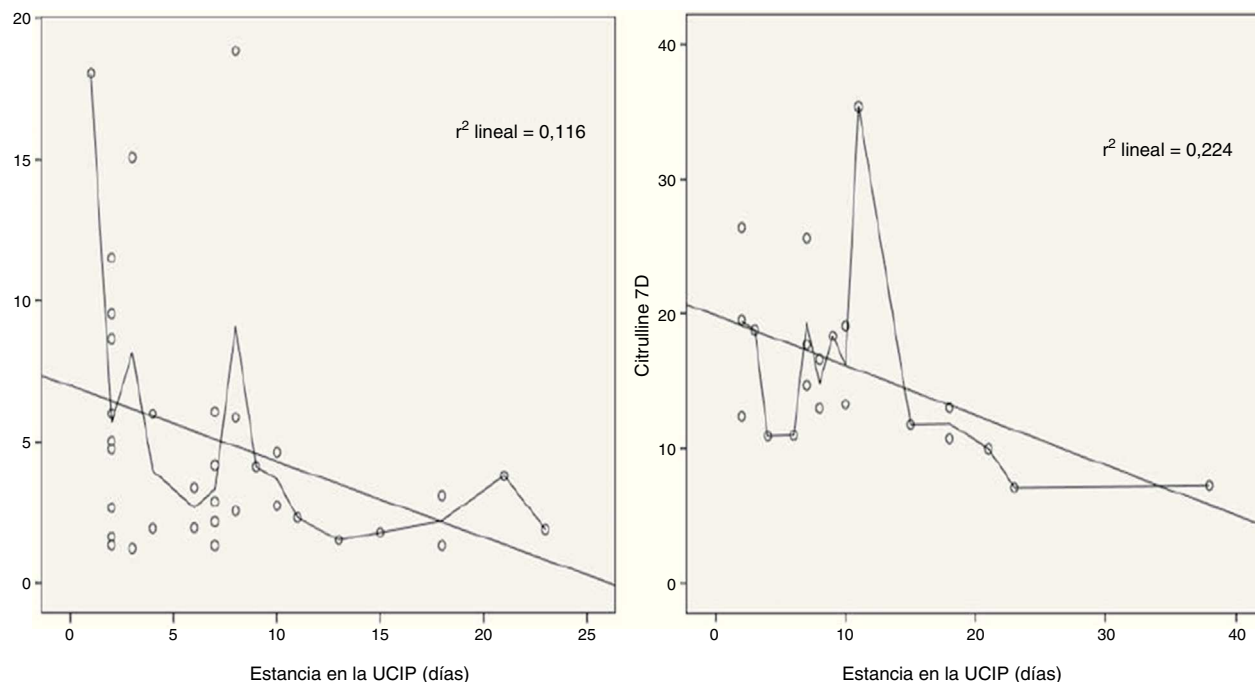


Figura 4 Relación entre la arginina a las 12 h ($\mu\text{mol/l}$) y la citrulina en el séptimo día ($\mu\text{mol/l}$) y la duración de la estancia en la UCIP (días).

(se suelen considerar normales si se encuentran entre 18 y 35 $\mu\text{mol/l}$), manteniendo niveles menores que los controles hasta el séptimo día. La arginina ya había disminuido en las primeras 6 h en comparación con los controles, y aumentó con mayor rapidez (tercer día).

Los niveles séricos normales de citrulina en niños de uno a 48 meses varían entre los 4 y los 52 $\mu\text{mol/l}$ y entre los 14 y los 147 $\mu\text{mol/l}$ respectivamente según los estudios publicados, cifras muy similares a las obtenidas en nuestro grupo de control ($28,9 \pm 11,6$ y $57,3 \pm 26,4$ $\mu\text{mol/l}$ respectivamente). En algunos estudios se ha probado que la citrulina es similar en los pacientes con anorexia nerviosa y en personas sanas, ya que la malnutrición proteicoenergética no dependiente de fallo intestinal sino de baja ingesta no causa pérdida de masa enterocitaria.

La glutamina es la mayor fuente de energía en los enterocitos, y otro de sus destinos metabólicos es su conversión a citrulina. Como el SRIS afecta potencialmente a la función e integridad intestinales, puede alterar el metabolismo de la glutamina y llevar a una reducción en la producción de citrulina. Nuestros resultados muestran que los pacientes con SRIS presentan niveles de citrulina sérica inferiores, algo que en parte podría deberse a un defecto en la conversión metabólica de la glutamina a citrulina, con captación reducida de glutamina por parte de los enterocitos pero aumentada en el hígado, o desviación de la glutamina a otras rutas metabólicas.

Un estudio publicado en 2009¹¹ apunta a un aumento de la proteólisis en la sepsis, con una concentración plasmática de arginina disminuida, lo que indicaría una síntesis de novo insuficiente causada por una disminución en la producción de citrulina. Otros estudios en adultos han demostrado que

un estado grave de inflamación aumenta considerablemente la degradación de proteínas y la actividad de la arginina, reduciendo la producción de citrulina y la síntesis de novo de arginina⁷. Estas alteraciones metabólicas limitan considerablemente la disponibilidad de la arginina, sobre todo para la producción de NO por parte de la enzima NOS3. Todo ello explica por qué la producción de citrulina, como fuente de producción de novo de arginina, se puede considerar una ruta metabólica importante y uno de los parámetros bioquímicos principales a evaluar al comienzo del estudio. Por un lado, la isquemia del intestino delgado se asocia a una reducción aguda de la masa enterocitaria y una pérdida de función de la barrera intestinal por el levantamiento epitelial de las vellosidades. Por otro, el SRIS y la sepsis podrían asociarse a una disfunción aguda de los enterocitos sin reducción de la masa enterocitaria⁶.

Los mayores descensos de la arginina en las primeras 12 h del ingreso se correlacionan con estancias más largas en la UCIP, un número mayor de complicaciones y una elevación superior de los niveles de reactantes de fase aguda como la PCR y la PCT al tercer día. Esto es similar a lo publicado en 2007 por van Waardenburg et al. en el American Journal of Clinical Nutrition¹² (concentraciones plasmáticas bajas de arginina y citrulina en la fase aguda de la enfermedad crítica en niños, que se normalizaron durante la recuperación y que estaban estrechamente relacionadas con la gravedad de la inflamación, valoradas a partir de la concentración plasmática de PCR). Además, un nivel de citrulina sérica que continúa disminuido el séptimo día se asocia a la elevación de la PCR y la PCT a las 24 h, una mayor duración de la VM y la estancia en la UCIP y una mayor incidencia de complicaciones.

Otro hecho que avala la importancia del intestino es que la disminución de la función renal no afecta a la producción de novo de arginina, a pesar de que el riñón es el principal lugar de producción de novo de la citrulina¹³. Estas alteraciones metabólicas contribuyen a la reducción de la disponibilidad de la citrulina y la arginina, y ofrecen posibilidades de intervención para restaurar el metabolismo de la arginina en el SRIS.

Todos estos datos indican que la inflamación induce cambios en el perfil de aminoácidos, y que estos cambios son más profundos o pronunciados cuando la inflamación es grave. Hay que seguir estudiando la influencia del SRIS y la insuficiencia renal aguda en la concentración plasmática de citrulina y el valor de dicha concentración como indicador de insuficiencia renal aguda en pacientes críticamente enfermos. Según nuestros datos, la suplementación con citrulina, como precursor de la arginina, puede mejorar la disponibilidad de la citrulina y la arginina en niños críticamente enfermos y contribuir a reducir la disminución temprana de los niveles de arginina a las 12 h, que se correlaciona con una evolución peor. No obstante, se requieren más estudios para determinar si la citrulina exógena puede realmente apoyar el metabolismo de la arginina en el SRIS^{14,15}.

Conclusiones

Los niveles de arginina y citrulina están disminuidos durante la fase aguda de los pacientes pediátricos críticamente enfermos, y empiezan a recuperarse tardíamente a partir del tercer y séptimo día, respectivamente. Encontramos una correlación entre una mayor reducción y evoluciones menos favorables, estancias mayores en la UCIP y reactantes de fase aguda elevados en plasma (PCR, PCT). Estos resultados ofrecen otra manera de determinar la respuesta inflamatoria en pacientes críticamente enfermos e indican que la arginina y la citrulina podrían servir como marcadores pronósticos. Por lo tanto, puede que sea crucial que se identifiquen maneras de preservar la integridad intestinal. Varios aminoácidos, como la glutamina, la arginina y la citrulina están emergiendo como herramientas potenciales para modular y reparar la inflamación intestinal debido a su papel en la proliferación, diferenciación, migración y supervivencia celular.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Van de Poll MC, Lighthart-Melis GC, Boelens PG, Deutz NE, van Leeuwen PA, Dejong CH. Intestinal and hepatic metabolism of glutamine and citrulline in humans. *J Physiol*. 2007;581 Pt 2:819–27.
2. Marini JC. Arginine and ornithine are the main precursors for citrulline synthesis in mice. *J Nutr*. 2012;142:572–80.
3. Dominguez JA, Coopersmith CM. Can we protect the gut in critical illness? The role of growth factors and other novel approaches. *Crit Care Clin*. 2010;26:549–65.
4. Peters JH, Beishuizen A, Keur MB, Dobrowolski L, Wierdsma NJ, van Bodegraven AA. Assessment of small bowel function in critical illness: Potential role of citrulline metabolism. *J Intensive Care Med*. 2011;26:105–10.
5. Bahri S, Zerrouk N, Aussel C, Moinard C, Crenn P, Curis E, et al. Citrulline: From metabolism to therapeutic use. *Nutrition*. 2013;29:479–84.
6. Piton G, Manzon C, Cypriani B, Carbonnel F, Capellier G. Acute intestinal failure in critically ill patients: Is plasma citrulline the right marker? *Intensive Care Med*. 2011;37:911–7.
7. Luiking YC, Poeze M, Ramsay G, Deutz N. Reduced citrulline in sepsis is related to diminished de novo arginine and nitric oxide production. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:142–52.
8. Luiking YC, Ten Have GA, Wolfe RR, Deutz NE. Arginine de novo and nitric oxide production in disease states. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303:1177–8.
9. Piton G, Belon F, Cypriani B, Regnard J, Puyraveau M, Manzon C, et al. Enterocyte damage in critically ill patients is associated with shock condition and 28-day mortality. *Crit Care Med*. 2013;41:2169–76.
10. Argaman Z, Young VR, Noviski N, Castillo-Rosas L, Lu XM, Zurakowski D, et al. Arginine and nitric oxide metabolism in critically ill septic pediatric patients. *Crit Care Med*. 2003;31:591–7.
11. Kao CC, Bandi V, Guntupalli KK, Wu M, Castillo L, Jahoor F. Arginine, citrulline and nitric oxide metabolism in sepsis. *Clin Sci (Lond)*. 2009;117:23–30.
12. Van Waardenburg DA, de Betue CT, Luiking YC, Engel M, Deutz NE. Plasma arginine and citrulline concentrations in critically ill children: Strong relation with inflammation. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:1438–44.
13. Lau T, Owen W, Yu YM, Noviski N, Lyons J, Zurakowski D, et al. Arginine, citrulline, and nitric oxide metabolism in end-stage renal disease patients. *J Clin Invest*. 2000;105:1217–25.
14. Luiking YC, Poeze M, Hendrikx M<ETAL>. Continuous L-arginine infusion does not deteriorate the haemodynamic condition in patients with severe sepsis. *Clin Nutr*. 2005;24:612–3.
15. Wijnands KA, Vink H, Briedé JJ, van Faassen EE, Lamers WH, Buurman WA, et al. Citrulline a more suitable substrate than arginine to restore NO production and the microcirculation during endotoxemia. *PLoS One*. 2012;7:e37439, doi:10.1371/journal.pone.0037439.