

Original

Efectos de la suplementación con glutamina sobre el sistema antioxidante y la peroxidación lipídica en pacientes críticos con nutrición parenteral

J. Abilés¹, R. Moreno-Torres¹, G. Moratalla², J. Castaño², R. Pérez Abú¹, A. Mudarra¹, M^a J. Machado², E. Planells³ y A. Pérez de la Cruz¹

¹Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. ²Unidad de Cuidados Críticos. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. ³Departamento de Fisiología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada. España.

Resumen

Introducción: En el paciente crítico hay una continua producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) que necesitan ser neutralizadas para evitar el estrés oxidativo (EO). Entre las defensas antioxidantes endógenas, el sistema glutatión (GSH) es cuantitativamente el más importante, pero en situaciones de estrés severo se encuentra disminuido. Para incrementarlo, la suplementación con glutamina ha demostrado ser efectiva, ejerciendo protección contra el daño oxidativo y reduciendo la morbi-mortalidad.

Objetivo: Valorar el efecto de la adición de un dipéptido alanyl-glutamina a la NP sobre la peroxidación lipídica y el metabolismo del glutatión y su relación con la morbilidad de los pacientes críticos.

Métodos: Determinación, mediante técnicas espectrofotométricas, de glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, glutatión total y malonilaldehído al ingreso y tras siete días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de 20 pacientes mayores de 18 años con tratamiento nutricional parenteral.

Resultados: El grupo de pacientes que recibió nutrición parenteral con adición de glutamina experimentó aumentos significativos a la semana de tratamiento nutricional en la concentración del glutatión total ($42,35 \pm 13$ vs $55,29 \pm 12$ $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,05$), junto a un incremento de la actividad de la enzima glutatión peroxidasa (470 ± 195 vs 705 ± 214 $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,05$). En cambio, el grupo con nutrición parenteral convencional no presentó modificaciones significativas en ninguno de los parámetros estudiados ($p > 0,05$). Sin embargo, tanto la mortalidad como la estancia

EFFECTS OF SUPPLY WITH GLUTAMINE ON ANTIOXIDANT SYSTEM AND LIPID PEROXIDATION IN PATIENTS WITH PARENTERAL NUTRITION

Abstract

Introduction: In the critically ill patient, there is a continuous production of reactive oxygen species (ROS) that need to be neutralized to prevent oxidative stress (OS). Quantitatively speaking, the glutathione system (GSH) is the most important anti-oxidant endogenous defense. To increase it, glutamine supplementation has been shown to be effective by protecting against the oxidative damage and reducing the morbimortality.

Objective: To assess the effect of adding an alanyl-glutamine dipeptide to PN on lipid peroxidation lipídica and glutathione metabolism, as well as its relationship with morbidity in critically ill patients.

Methods: Determination through spectrophotometry techniques of glutathione peroxidase, glutathione reductase, total glutathione, and malonilaldehyde at admission and after seven days of hospitalization at the Intensive Care Unit (ICU) in 20 patients older than 18 years on parenteral nutrition therapy.

Results: The group of patients receiving parenteral nutrition with glutamine supplementation had significant increases in total glutathione (42.35 ± 13 vs 55.29 ± 12 $\mu\text{mol/l}$; $p < 0.05$) and the enzymatic activity of glutathione peroxidase (470 ± 195 vs 705 ± 214 $\mu\text{mol/l}$; $p < 0.05$) within one week of nutritional therapy, whereas the group on conventional parenteral nutrition did not show significant changes of any of the parameters studied ($p > 0.05$). However, both mortality and ICU stay were not different between the study group, whereas the severity (assessed by the SOFA score) was lower in the group of patients receiving glutamine (SOFA 5 ± 2 vs 8 ± 1.8 ; $p < 0.05$).

Conclusions: Glutamine intake in critically ill patients improves the antioxidant defenses, which leads to lower

Correspondencia: Jimena Abilés.
Unidad de Nutrición Clínica y Dietética.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Avda. Fuerzas Armadas, 2.
18014 Granada.
E-mail: jimesolea@yahoo.es

Recibido: 12-XII-2007.
Aceptado: 12-III-2008.

en UCI no fue diferente para los grupos estudiados, mientras que si se observó una menor gravedad, valorada por e SOFA score, en el grupo de pacientes que recibieron glutamina (SOFA 5 ± 2 vs $8 \pm 1,8$; $p < 0,05$).

Conclusiones: El aporte de glutamina en pacientes críticos mejora las defensas antioxidantes, lo que repercute en una menor peroxidación lipídica y menor morbilidad durante la estancia en UCI.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:332-339)

Palabras clave: *Paciente crítico. Estrés oxidativo. Glutación. Peroxidación lipídica. Glutamina.*

Introducción

Durante la enfermedad crítica se induce la liberación de mediadores proinflamatorios, lo que conlleva a una producción masiva de especies reactivas de oxígeno (ERO)^{1,2}; que potencian la respuesta inflamatoria y atacan la matriz extracelular y membranas celulares mediante la formación de peróxidos lipídicos³.

Las consecuencias de ésta excesiva producción de ERO son mas perjudiciales en aquellos casos en que los niveles de las defensas antioxidantes están disminuidos, provocando lo que se conoce como estrés oxidativo (EO)⁴.

Entre las defensas antioxidantes endógenas, el sistema glutatión (GSH) es cuantitativamente el más importante⁵. El GSH es un tripéptido compuesto por los aminoácidos cisteína, ácido glutámico y glicina, que participa como cosustrato de la enzima glutatión peroxidasa (GPx), la cual es esencial para la detoxificación de peróxidos lipídicos⁶.

El metabolismo del GSH ha sido muy estudiado en músculo esquelético en humanos, habiéndose demostrado que los pacientes críticos son los que presentan la depleción más marcada⁷.

Por tanto el aporte oral o intravenoso de GSH es una opción terapéutica potencialmente importante en éstos pacientes. Sin embargo su principal inconveniente como molécula terapéutica es la necesidad de administrarlo en forma de precursores asimilables⁸.

Para ello, la glutamina extracelular es la mejor fuente, puesto que es captada y desaminada con rapidez por las células, convirtiéndose en precursor indirecto del ácido glutámico⁹.

La glutamina descrita inicialmente como un aminoácido no esencial, ya que es sintetizada "de novo" en muchos tejidos, puede convertirse en esencial en ciertas condiciones en que las necesidades exceden la capacidad del organismo para producirla¹⁰. Además de ser precursor de muchas moléculas biológicamente activas, es el sustrato más importante para la amoniogénesis renal y la neoglucogénesis hepática y es esencial para las células de crecimiento rápido¹¹.

La caída de hasta un 50% de sus niveles es un hallazgo frecuente y de aparición precoz en el paciente

lipid peroxidation and lower morbidity during admission at the ICU.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:332-339)

Key words: *Critically ill patient. Oxidative stress. Glutathione. Lipid peroxidation. Glutamine.*

crítico. En paralelo, se ha visto que durante la primera semana de estancia en la UCI, la concentración muscular de GSH disminuye notablemente^{10,11}.

Recientes estudios han demostrado que la suplementación con glutamina aumenta la concentración plasmática de GSH y preserva sus niveles durante la isquemia intestinal y su reperfusión¹².

Para mantener los niveles de GSH y asegurar un buen funcionamiento del sistema glutatión, la actividad de la GPx debe ser adecuada¹³.

El Selenio (Se) está dentro de la selenocisteína que forma el sitio activo de diferentes isoformas de GPx, y su deficiencia se asocia a una reducción de su actividad¹⁴.

En los pacientes críticos hay probablemente más pérdidas de Se adicionales a través de fluidos biológicos (exudados, drenajes, pérdidas de quilo y digestivas, etcétera). A lo que se suma el aporte deficiente de elementos con capacidad AOX a través de la nutrición^{15,16}.

Para un óptimo mantenimiento del estado redox en estos pacientes es de suma importancia el aporte de sustratos que puedan normalizar la capacidad antioxidante del organismo, para lo cual se necesita una terapia nutricional adecuada.

La iniciativa de suplementar las fórmulas de nutrición parenteral (NP) con dipéptidos de glutamina (Dipeptiven®) de manera protocolizada en el Hospital Virgen de la Nieves de Granada se basó en los resultados recientemente publicados en la literatura.

Se planteó un estudio piloto preliminar con el objetivo de valorar el efecto de la adición de un dipéptido alanyl-glutamina a la NP sobre la peroxidación lipídica y el metabolismo del glutatión y su relación con la morbilidad de los pacientes críticos.

Material y métodos

Estudio piloto prospectivo, consecutivo y comparativo en el que se incluyeron en una primera instancia 10 pacientes que recibieron NP convencional (previo al inicio de la suplementación protocolizada con Dipeptiven®).

Posteriormente, a partir de la adición del dipéptido en las fórmulas de NP, se incluyeron otros 10 pacientes.

Todos los pacientes fueron mayores de 18 años, con un score de APACHE II superior a 15 puntos, presencia de estrés metabólico severo, imposibilidad de utilización de la vía enteral y expectativa de necesidad de NP de al menos una semana.

Se excluyeron aquellos pacientes con hipertrigliceridemia (niveles > 400 mg/dl), fracaso renal agudo o crónico sin técnica de depuración, fracaso hepático fulminante y participantes de otros estudios o ensayos clínicos.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital y cada paciente o su representante legal firmó el consentimiento informado previo a la inclusión.

Variables de estudio

Variabes universales y clínicas

Al momento de la inclusión, para cada paciente se recogieron datos demográficos y clínicos: edad, sexo, diagnóstico, gravedad valorada por APACHE II (Actue Physiology and Chronic Health Evaluation II)¹⁷ y curso clínico mediante el cálculo del SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment)¹⁸.

Nutrición

Todos los pacientes recibieron NP por vía central canalizada en vena subclavia o yugular.

El criterio de tratamiento nutricional fue el mismo para ambos grupos, siguiendo el protocolo de NP de la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética del centro.

La NP administrada contenía una solución convencional de aminoácidos (Syntamin®, Baxter. España) que aportaba 18 g de nitrógeno. El 60% de las calorías no proteicas se proporcionaron como glucosa (glucosa 10% vitaflex, Baxter. España) y el 40% restante como emulsión lipídica (Intralipid® 20% Kabi Vitrum. España).

En días alternos se administraron 10 ml de un concentrado de oligoelementos (Adamel®, Fresenius Kabi. España) y un vial de liofilizado de vitaminas (Cernevit®, Baxter. Francia).

Los pacientes a cuya NP se aditivo con glutamina recibieron una infusión diaria de 100 ml de alanyl-glutamina (Dipeptiven®, Fresenius Kabi. España).

Diariamente durante una semana se registró la alimentación que recibía el paciente (composición de la nutrición, volumen, tolerancia, complicaciones, etc.).

Se calculó el contenido en energía, macronutrientes (Hidratos de Carbono, Proteínas y nitrógeno y Grasas) y Selenio de las fórmulas administradas.

Parámetros bioquímicos

Toma de muestras: La extracción de sangre se realizó al ingreso y al séptimo día de hospitalización

mediante vacutainer® utilizando tubos que contenían una solución de EDTA/K3 como anticoagulante. Las muestras fueron centrifugadas a 2500 X g durante 15 minutos en centrífuga refrigerada a 4 °C. El plasma fue separado e inmediatamente congelado a -80 °C hasta su análisis (no mas de 30 días).

Métodos analíticos: todas las determinaciones se realizaron mediante técnicas espectrofotométricas:

Malonil Aldehído: método del ácido tiobarbitúrico en suero¹⁹.

Actividad Glutación Reductasa: se determinó por el procedimiento de Calberg y Mannervick²⁰ con modificaciones menores.

Actividad Glutación Peroxidasa: para su determinación se siguió el procedimiento descrito por Punched y Kelli²¹.

Glutación Total: según el método de Anderson²².

Análisis estadístico

Los pacientes se dividieron en dos grupos, según el aporte de glutamina o no a su nutrición.

Mediante el test de *Kolmogorov-Smirnov* se rechazó o aceptó la hipótesis de distribución normal.

Para estudiar la diferencia de medias entre los grupos se utilizó *t'student* para muestras independientes y para evaluar la significación estadística de los cambios producidos durante el estudio se aplicó *t'student* para muestras relacionadas.

Para analizar las variables categóricas y establecer comparaciones entre los grupos se ha empleado el test de *Mann-Whitney* y para la búsqueda de asociaciones entre variables se utilizó un análisis de regresión lineal.

Los resultados se expresan en valores individuales, medias y desviación estándar.

Todos los análisis se realizaron con la versión 13.0 de un paquete estadístico para Ciencias Sociales SPSS Inc. (Chicago IL., USA). Se consideran las diferencias significativas para un nivel de probabilidad del 5%.

Resultados

Se incluyeron un total de 20 pacientes (10 con aporte de glutamina: grupo G y 10 con NP convencional: grupo C).

Las características de ambos grupos a la admisión se detallan en la tabla I.

Mediante la *t'student* se observó que al inicio del estudio los grupos no presentaban diferencias significativas entre ellos en cuanto a edad, sexo, gravedad ni mortalidad.

La media de días de tratamiento con NP fue 21 ± 4 días en el grupo control y de 19 ± 6 días en el grupo glutamina, sin diferencias significativas entre ambos.

Tabla I
Características basales de los grupos estudiados

Pacientes	Edad (años)	Sexo	APACHE II	SOFA	Diagnóstico
C-1	72	M	21	8	Peritonitis difusa
C-2	74	M	20	8	Pancreatitis aguda grave
C-3	54	M	16	5	Hemorragia digestiva
C-3	35	M	16	6	Pancreatitis aguda grave
C-5	26	M	24	11	Dehiscencia de sutura
C-6	70	F	22	10	TCA
C-7	62	M	21	10	Diseción de AA
C-8	69	F	18	10	Sepsis y FMO
C-9	63	M	19	8	Hemorragia digestiva
C-10	65	M	17	6	Obstrucción intestinal
<i>M ± DS</i>	<i>58 ± 18</i>	<i>M (8%) F (2%)</i>	<i>19 ± 2</i>	<i>8 ± 3</i>	
G-1	74	M	21	10	Pancreatitis aguda grave
G-2	74	M	21	10	FMO
G-3	42	M	20	11	Hemorragia digestiva
G-4	27	M	19	6	Pancreatitis aguda grave
G-5	58	M	19	6	Obstrucción intestinal
G-6	71	F	19	8	Traumatismo abdominal
G-7	47	M	23	10	Cirugía cardiovascular
G-8	70	M	18	10	Pancreatitis aguda grave
G-9	63	F	17	5	Sepsis y FMO
G-10	61	F	16	6	Hemorragia digestiva
<i>M ± DS</i>	<i>58 ± 17</i>	<i>M (7%) F (3%)</i>	<i>19 ± 2</i>	<i>9 ± 2</i>	

M: masculino, F: femenino, M: media, DS: desviación estándar, TCA: traumatismo toracoabdominal, AA: aorta abdominal, FMO: fallo multiorgánico.

Al finalizar el tratamiento tanto la estancia en UCI como la mortalidad fueron similares en ambos grupos, sin embargo la gravedad valorada por el SOFA score fue significativamente mayor en el grupo C (tabla II).

En cuanto a la nutrición, a excepción de la adición de glutamina, los criterios del tratamiento nutricional fueron comunes en ambos grupos por lo que la composición de la dieta no mostró diferencias significativas entre ellos.

Tabla II
Parámetros clínicos y composición de la dieta administrada durante el periodo de estudio

Variables	Grupo C	Grupo G	P
Estancia en UCI (días)	27 ± 8	25 ± 7	NS
SOFA al séptimo día	8 ± 1,8*	5 ± 2	0,002
Mortalidad (%)	30	20	NS

NUTRICIÓN

Variables	Grupo C	Grupo G	P
Energía (kcal)	1.544 ± 292	1.599 ± 522	NS
Hidratos de Carbono (g ± DS)	200 ± 39	200 ± 35	NS
Proteínas (g ± DS)	88 ± 13	90 ± 28	NS
Grasas (g ± DS)	60 ± 10	70 ± 18	NS
Selenio (µg ± DS)	9,23 ± 3	11,18 ± 1,5	NS

NS: no significativo, *diferencia estadísticamente significativa p < 0,05.

Con respecto al sistema antioxidante (tabla III), tanto los niveles basales de Glutación total como de GPx y GRx no mostraron diferencias estadísticas entre los grupos, asimismo los valores iniciales de MDA fueron equivalentes entre ambos grupos.

Los pacientes que recibieron NP convencional no experimentaron cambios en el sistema antioxidante en ninguno de los parámetros estudiados, tras una semana de nutrición. Sin embargo, durante la administración de glutamina la concentración de glutación aumentó significativamente ($p < 0,05$) junto a la actividad de la enzima GPx con un incremento de hasta un 63% en algunos casos (fig. 1).

En cuanto al marcador de peroxidación lipídica se observó un efecto inverso entre los grupos de estudio ya que mientras que en los pacientes con NP convencional se incrementaron significativamente los valores

Tabla III
Estrés oxidativo al ingreso

Variables	Grupo C	Grupo G	P
MDA (µmol/l)	1,09 ± 0,37	0,72 ± 29	NS
GPx (µmol/l)	470 ± 195	407 ± 105	NS
GRx (µmol/l)	0,068 ± 0,02	0,055 ± 0,01	NS
Glutación (µmol/l)	42,35 ± 13,52	39,05 ± 6,99	NS

MDA: malonaldeído, GPx: glutación peroxidasa, GRx: glutación reductasa.

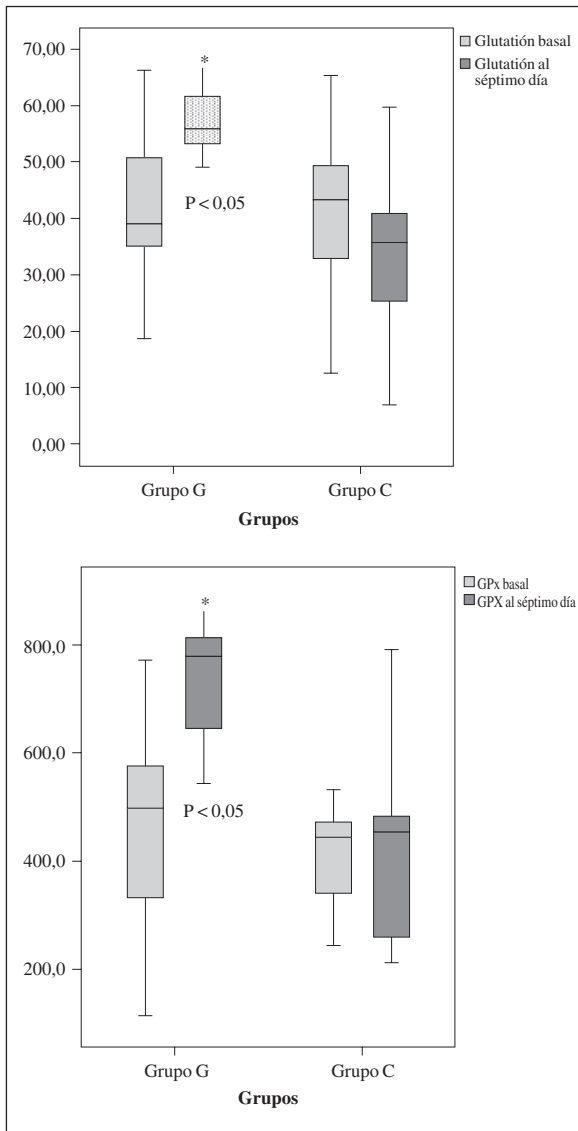


Fig. 1.—Sistema antioxidante al ingreso y al séptimo día.

de MDA, éstos disminuían en aquellos pacientes con suplementación de glutamina (fig. 2) ($p < 0,05$).

El estudio de la correlación reveló una asociación significativa entre los niveles de glutación y la enzima GPx ($r^2 = 0,40$, $p = 0,04$) (fig. 3).

Asimismo observamos asociación entre la peroxidación lipídica y la gravedad de éstos pacientes ($r^2 = 0,57$, $p = 0,000$) (fig. 4).

Discusión

La formación de especies reactivas de oxígeno como resultado de un desequilibrio entre el sistema oxidante/antioxidante y su reactividad hacia numerosos objetivos moleculares lleva a un daño oxidativo que contribuye a diferentes patologías humanas²³.

Es bien conocido el papel del EO sistémico en el

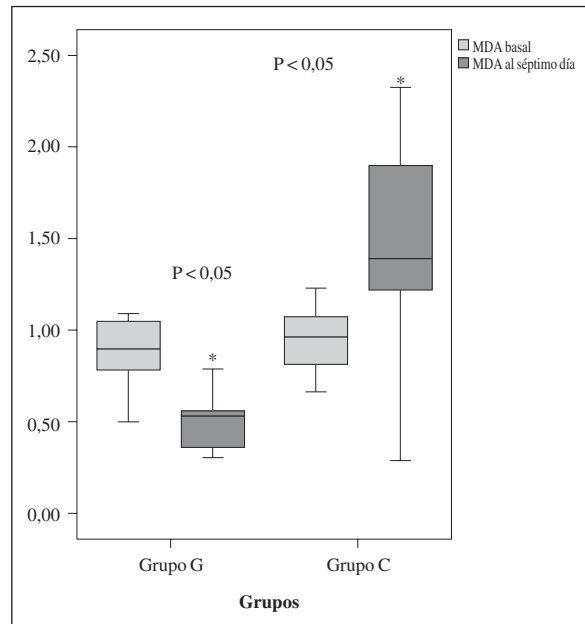


Fig. 2.—Peroxidación lipídica.

desarrollo y manifestación de la enfermedad crítica. Se ha observado que su participación en la patogénesis del fallo multiorgánico puede contribuir a un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad en éstos pacientes²⁴.

Las consecuencias de ésta inapropiada producción de ERO son más perjudiciales en aquellos casos donde los niveles de las defensas antioxidantes están disminuidos.

Prueba de ello, en nuestro estudio, fue el incremento en la concentración de productos de degradación de peróxidos lipídicos (MDA) en el grupo de pacientes que recibió NP convencional, en el que se observó un desplazamiento en el equilibrio oxidante/antioxidante a favor del primero.

En cambio, la suplementación con dipéptido de glutamina incrementó el GSH y la actividad de la GPx y disminuyó notablemente la concentración de MDA. Si a esto se suma la menor gravedad observada en éstos pacientes a la semana de tratamiento, podría pensarse

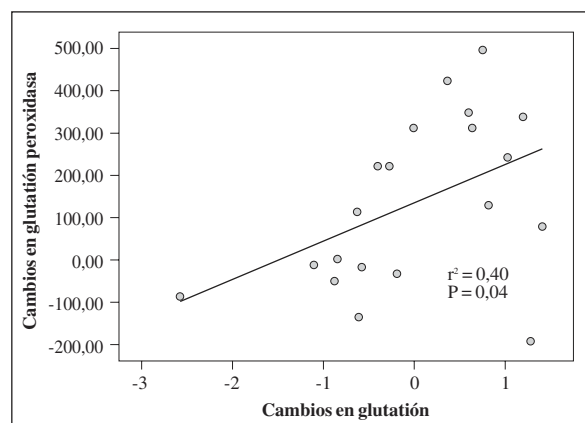


Fig. 3.—Asociación entre glutación y glutación peroxidasa.

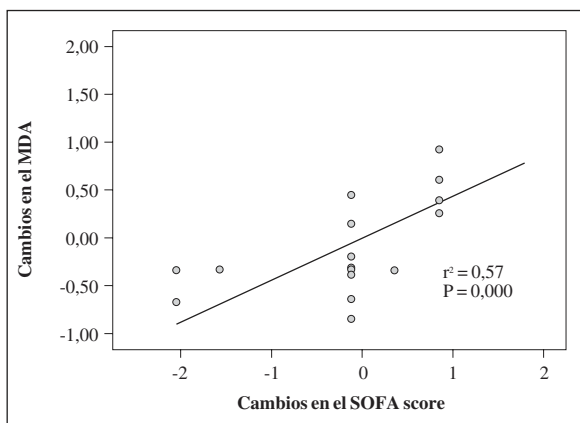


Fig. 4.—Asociación entre peroxidación lipídica y el SOFA score.

que éstos cambios suponen una mayor protección antioxidante.

Sin embargo, la literatura describe un incremento plasmático del glutatión como consecuencia de un EO continuo que podría indicar una mayor producción de peróxido de hidrógeno y, por tanto, mayor daño por especies reactivas de oxígeno.

Fläring y cols.²⁵ observaron que en un período de tiempo de al menos 6 días disminuía la concentración intraeritrocitaria de glutatión y aumentaba la plasmática en pacientes críticos con fallo multiorgánico, indicando un estrés oxidativo incesante con la subsiguiente pérdida de glutatión desde el eritrocito y otros tejidos al plasma.

Asimismo, Luo y cols.²⁶ encontraron que después de una cirugía abdominal, el glutatión fue un 12% mayor que antes de la intervención. Estos mismos autores revelaron un aumento del 49% en el glutatión plasmático en un grupo heterogéneo de pacientes críticos sépticos después de cuatro días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Nuestros resultados van más allá en la investigación de la eficacia de un tratamiento antioxidante.

Hemos comprobado un incremento de los niveles de glutatión unido a la disminución del MDA y actividad aumentada de una de las principales enzimas antioxidantes, la GPx. Criterios que observaron otros investigadores en estudios de terapias con sustancias antioxidantes^{27,28}.

Se ha propuesto que la deficiencia de GSH es una importante causa de la susceptibilidad de los pacientes al daño tisular mediado por los radicales libres. Se puede lograr una protección contra la toxicidad oxidativa incrementando los niveles celulares de GSH²⁹.

La regulación de la concentración de GSH involucra la liberación de sus precursores desde el tejido periférico hasta el interior de la célula para la síntesis *de novo* y transporte al plasma³⁰.

Estudios previos han demostrado que de administración de NP suplementada con glutamina protege al organismo del daño originado por los radicales libres, efecto que probablemente se deba al mantenimiento de los niveles de glutatión y una mejor capacidad antioxidante^{31,32}.

Asimismo, otras pesquisas clínicas han comprobado una reducción de la mortalidad al incorporar glutamina en la NP en pacientes críticos³³⁻³⁶.

A pesar de que en nuestro estudio la suplementación de glutamina no mostró efectos sobre la mortalidad, si parece reducir la gravedad ya que obtuvimos menor puntuación del SOFA score a la semana de haber adicionado el dipérido.

La actividad de la enzima GPx es fundamental para el buen funcionamiento del glutatión. En este estudio encontramos mayor actividad enzimática frente al MDA evidenciado por una correlación inversa significativa entre la peroxidación lipídica y la disminución de la actividad de la GPx.

Es de destacar también que el selenio es un cofactor crucial para la actividad de esta enzima, cuyos niveles circulantes están considerablemente disminuidos durante la respuesta de fase aguda en pacientes críticos³⁷⁻⁴⁰.

La ingesta recomendada de selenio como límite máximo de seguridad es de 400 µg/día⁴¹. Valor aplicable a personas sanas sin síntomas de deficiencia ni condiciones de estrés severo, por lo que se deduce que en situaciones críticas pueden ser necesarios mayores ingestas de este elemento.

Nuestros pacientes recibieron dosis estándares de Se, ya que la administración del mismo fue a través de oligoelementos adicionados a la NP en días alternos con las vitaminas, lo que podría representar un aporte deficiente.

En un estudio previo, observamos en un grupo de pacientes críticos aportes vitamínicos y de oligoelementos adecuados a requerimientos estándares pero menores a lo que se recomienda para situaciones de estrés⁴².

En el año 2004, Heyland y cols.⁴³ publicaron un meta-análisis de ensayos prospectivos aleatorizados sobre el empleo de micronutrientes antioxidantes cuyos resultados revelaron que los elementos traza (particularmente selenio) y las vitaminas con función antioxidante administrados solos o en combinación con otros, son seguros y pueden estar asociados con una reducción de la mortalidad en pacientes críticos.

En todos estos estudios, el mecanismo por el que se obtienen los beneficios clínicos y biológicos se aumenta en el refuerzo de las defensas antioxidante⁴⁴.

Por tanto, si bien la adición de glutamina a la NP tuvo efecto protector contra el daño oxidativo en nuestros pacientes, que incluso presentaron menor gravedad después del tratamiento, no observamos cambios en la estancia en UCI ni en la mortalidad. Se debe considerar que tanto el glutatión como el selenio y las vitaminas A y C actúan sinérgicamente para regenerar antioxidantes lipo e hidrosolubles⁴⁵.

Nuestro grupo de investigación publicó recientemente resultados de un estudio que demuestra que una menor ingesta de micronutrientes antioxidantes aumentaba el riesgo de empeorar el estrés oxidativo en pacientes críticos⁴⁶.

Si bien la evidencia actual demuestra que el daño oxidativo puede ser modulado mediante una adecuada estrategia de soporte nutricional utilizando micronutrientes antioxidantes, ésta es aún insuficiente ya que interrogantes como la dosis óptima y el tiempo de administración quedan todavía por responderse.

Nuestros resultados reflejan una mejor protección antioxidante con el aporte de glutamina e incluso una menor gravedad.

Sin embargo, los resultados obtenidos en éste estudio comportan ciertas reservas dado que no se trata de un ensayo clínico ni de un estudio de intervención, que la muestra es muy pequeña y que los datos se han recogido en períodos de tiempo diferentes.

Conclusiones

El aporte de glutamina en pacientes críticos mejora las defensas antioxidantes, lo que repercute en una menor peroxidación lipídica y menor morbilidad durante la estancia en UCI.

Si bien la adición de dipéptidos de glutamina a la NP en determinados pacientes es un recurso efectivo y beneficioso, creemos que es necesario realizar más estudios clínicos, prospectivos y multicéntricos con la finalidad de definir el verdadero papel de la suplementación antioxidante que nos permita planificar una estrategia nutricional adecuada para nuestros pacientes.

Agradecimientos

Agradecemos muy especialmente a los pacientes que han participado en éste estudio, a todo el personal de la Unidad de Cuidados Críticos, al personal de Farmacia y al Dr. Juan Manuel Ayuso.

Éste estudio ha sido financiado en parte por el FIBAO y el premio Fressenius/SENPE 2006.

Referencias

1. Lovat R, Presier JC. Antioxidant therapy in intensive care. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9:266-270.
2. Roth E, Manhart N, Wessner B. Assessing the antioxidative status in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7:161-168.
3. Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol* 2002; 30:620-650.
4. Meister A, Andersson M. Glutathione. *Annual Review of Biochemistry* 1983; 52:711-163.
5. Keller G, Barke R, Harty J, Humphery E, Simmons R. Decreased hepatic glutathione levels in septic shock. *Arch Surg* 1985; 120:941-945.
6. Hammarqvist F, Luo J, Andersson K, Cotgreave IA, Wernerman. Skeletal muscle glutathione is depleted in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997; 25:78-84.
7. Fürst P, Stehle P. The potential use of parenteral dipeptides in clinical nutrition. *Nutr Clin Pract* 1993; 8:106-114.
8. Amores-Sánchez M., Medina M. Glutamine, as a precursor of glutathione, and oxidative stress. *Mol Genet Metab* 1999; 67:100-105.
9. Souba W. Nutritional support. *New England Journal Medicine* 1997; 336:41-48.
10. Ockenaga J, Borchet K, Rifai K, Manns MP, Bischof F. Effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Clin Nutr* 2002; 21:409-416.
11. Yasuhara M. L-glutamine-induced heme oxygenase-1 protects small intestine and reperfusion injury in the rat. *Hakkaido Igaku Zasshi* 2001; 76: 21-34.
12. Fink M. Intestinal epithelial hyperpermeability: update on the pathogenesis of gut mucosal barrier dysfunction in critical illness. *Current Opinion in Critical Care* 2003; 9:143-151.
13. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Med* 2000; 29(11):1106-1114.
14. Korlhe J, Brigelieus-Folhé R, Bock A, Gaertner R, Meyer O, Folhé L. Selenium in biology. *Biol Chem* 2000; 381:894-864.
15. Berger MM, Spertini F, Shenkin A y cols. Trace element supplementation modulates pulmonary infection rates after major burns: a double blind, placebo controlled trial. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:365-371.
16. De Berranger E, Colinet S, Michaud L y cols. Severe selenium deficiency secondary to chylous loss. *J Parenter Enter Nutr* 2006; 30:173-174.
17. García de Lorenzo, Mateos A. Scores pronósticos y Criterios diagnósticos en el paciente crítico. 2ª ed, Madrid: Ergón; 2006.
18. Cerra FB. Nutrition in the critically ill: modern metabolic support in the intensive care unit. En: Chernow B. Crit Care State of the Art vol. 7. Fullerton, CA: Soc Crit Care Med. 1986, pp. 1-17.
19. Buege y Aust. Microsomal lipid peroxidation. *Method Enzymol* 1978; 52:302-310.
20. Carlberg and B. Mannervik, Glutathione reductase. *Methods Enzymol* 1985; 113:484-490.
21. Clair DK, Chow CK. Glutathione peroxidase activity and steady-state level of mRNA. En: PUNCHARD NA y Kelli FJ, Editors. Free Radicals A Practical Approach, Oxford University Press, Oxford, UK (1996), pp. 227-240.
22. Anderson ME. Dertermination of glutathione and glutathione disulfide in biological samples. *Methods enzymol* 1985; 113: 548-555.
23. Ferrari CKB. Free radicals, lipids peroxidation and antioxidants apoptosis: implications in cancer, cardiovascular and neurological diseases. *Biología* 2000; 6:579-588.
24. Crimi E, Sica V, Williams-Ignarro S, Slutsky A, Ignarro L y cols. The role of oxidative stress in adult critical care. *Free Radical Biology and Medicine* 2006; 40:398-406.
25. Flåring U, Rooyackers O, Hebert C, Bartel T, Hammarqvist F, Wernerman J. Temporal changes in whole-blood and plasma glutathione in ICU patients with multiple organ failure. *Intensive Care Med* 2005; 31:1072-1078.
26. Luo JL, Hammarqvist F, Andersson K. Skeletal muscle glutathione after surgical trauma. *Ann Surg* 1996; 223:420-427.
27. Batcioglu K, Karagozler A, Genc M, Celik S. Comparison of the chemopreventive potentials of melatonin and vitamin E plus selenium on 7,12-dimethylbenz anthracene-induced inhibition of mouse liver antioxidant enzymes. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11:57-61.
28. Karamanlioglu B, Yuksel M, Temiz E, Salihoglu Y, Ciftci S. Hepatobiliary scintigraphy for evaluating the hepatotoxic effect of halothane and the protective effect of catechin in comparison with histo-chemical analysis of the liver issue. *Nucl Med Commun* 2002; 23:53-59.
29. Flåring U, Rooyackers OE, Wernerman J, Hammarqvist F. Glutamine attenuates post-traumatic glutathione depletion in human muscle. *Clin Sci* 2003; 104:275-282.
30. Kretzchamar M, Pfeifer U, Machnik G, Klinger W. Glutathione homeostasis and turnover in the totally hepatectomized rat: evidence for a high glutathione export capacity of extra hepatic tissues. *Exp Toxicol Pathol.* 1992; 44:273-281.
31. Ziegler TR, Bazargan N, Galloway JR. Glutamine-enriched parenteral nutrition; saving nitrogen and saving money? *Clin Nutr* 2000; 19:375-377.
32. Ziegler TR. Glutamine supplementation in bone marrow transplantation. *Br J Nutr* 2002; 87:S9-S15.

33. Goeters C, Wenn A, Mertes N, Wempe C, Van Aken H, Stehle P, Bone HG. Parenteral L-glutamine improves 6 month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30:2032-2037.
34. Griffith RD, Jones C, Palmer TE. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 1997; 13:295-302.
35. Dechelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Coëffier M, Hecketsweiler B. L-analyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 2006; 24:598-604.
36. Mercadal Orfila G, Llop Talaverón J, Gracia García B, Martorell Puigserver C, Badía Tahull M^a B. Utilización de glutamina en nutrición parenteral en paciente crítico: efectos sobre la morbi-mortalidad. *Nutr Hosp* 2007; 22(1):61-67.
37. Tubau Molas M^a, Jodar Masanes R, Forceville X, Vitroux D, Gauzit R, Combes A, Lahiliare P, Chappuis P. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998; 26:1536-1544.
38. Berger MM, Spertini F, Shenkin A, Revelly JP y cols. Copper, selenium, zinc and thiamine balances during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:410-416.
39. Manzanares W, Torre MH, Biestro A. Serum selenium concentration and glutathione peroxidase activity in systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction syndromes. *Metal Ions in Biology and Medicine* 2006; 9:535-539.
40. Manzanares W. Selenio en los pacientes críticos con respuesta inflamatoria sistémica. *Nutr Hosp* 2001; 22(3):295-306.
41. RDI para tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B₆, folato, vitamina B₁₂, ácido pantoténico, biotina y colina (1998); RDI para vitamina C, vitamina E, selenio y carotenos (2000). www.nap.edu
42. Abilés J, Lobo G, Pérez de la Cruz A, Rodríguez Elvira M, Aguayo E, Cobo MA y cols. Valoración de la ingesta de nutrientes y energía en pacientes críticos bajo terapia nutricional enteral. *Nutr Hosp* 2005; 2:110-115.
43. Heyland D, Dhaliwal R, Suchner U y cols. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 2005; 31:27-337.
44. Berger M. Can oxidative damage be treated nutritionally? *Clin Nutr* 2005; 24:172-183.
45. Keaney JF, Frei B. Antioxidant protection of low density lipoprotein and its role in the prevention of atherosclerotic vascular disease. En: Frei E. Natural antioxidants in human health and disease. 1 ed. San Diego, CA: Academic Press. 1994, pp. 303-351.
46. Abilés J, Pérez de la Cruz A, Castaño J, Rodríguez Elvira M, Aguayo E, Moreno-Torres R y cols. Oxidative stress is increased in critically ill patients according to antioxidant vitamins intake, independent of severity: a cohort study. *Crit Care* 2006; 10(5):1-9.