

# **NUTRICIÓN EN PACIENTE CRÍTICO. SUPLEMENTO CON GLUTAMINA**

**Revisión**

**Leonor Nogales Martín**

**TRABAJO FIN DE MÁSTER.  
MÁSTER EN INVESTIGACIÓN EN  
CIENCIAS DE LA SALUD.  
UNIVERSIDAD DE VALLADOLID.  
Septiembre 2012**

**INTRODUCCIÓN**

En el pasado, los principales esfuerzos nutricionales estaban dirigidos a la introducción de medidas terapéuticas para mejorar la carga de nitrógeno en presencia de enfermedades, malnutrición o disfunción orgánica, en lugar de proporcionar nutrientes específicos para órganos o tejidos individuales.

En contraste con ello, las investigaciones actuales consideran que los sustratos individuales, como nutrientes singulares, específicos de tejidos o de órganos, son una alternativa y probablemente, también una mejor estrategia. Ciertas enfermedades que se acompañan de deficiencias, antagonismos o desequilibrios en un compartimento concreto o en varios tejidos orgánicos podrían requerir de forma selectiva uno o más nutrientes adecuados para emplear en la ayuda al órgano y/o tejido afectado.<sup>(1)</sup>

La farmaconutrición es un nuevo abordaje y una prometedora herramienta en la nutrición clínica. Con tal abordaje, podría ser factible tratar de forma adecuada a los pacientes en estado crítico, neonatos prematuros o a término y pacientes con insuficiencia hepática o renal. Podría ser un valioso tratamiento para mejorar la inmunidad, reduciendo la frecuencia de la inflamación, regulando la hidratación celular y mejorando la función de la barrera intestinal.

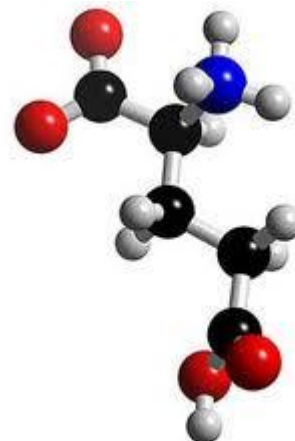
La administración de algunos nutrientes, incluido el aporte adecuado de proteínas o una preparación de aminoácidos adecuados con los sustratos necesarios, puede facilitar notablemente una respuesta anabólica a una enfermedad potencialmente mortal. No obstante, este enfoque no siempre es factible en la práctica clínica, ya que la limitada solubilidad y la inestabilidad impiden la inclusión de glutamina, tirosina y cisteína

en las preparaciones de aminoácidos disponibles en la actualidad.<sup>(2)</sup>

Recientes observaciones sobre la utilización eficaz de dipéptidos administrados por vía intravenosa han hecho posible sustituir las soluciones de aminoácidos disponibles por dipéptidos de glutamina estables y muy solubles.<sup>(3)</sup>

Hoy, los dipéptidos de glutamina son parte integral de la práctica clínica rutinaria.

La glutamina es el aminoácido proteico más abundante en el organismo humano, tiene un papel especial en el metabolismo y la nutrición y es considerado no esencial en personas sanas. Presenta un peso molecular de 146 dalton y posee la mayor concentración de cualquier aminoácido en el plasma, 0.5-0.8 mmol/L, lo que supone un 20-40% del total del contenido de los aminoácidos en el plasma. En líquido extracelular, la glutamina constituye aproximadamente el 25% y en músculo esquelético más del 60% del reservorio de aminoácidos libres en el tejido. En consecuencia, el gradiente transmembranal de las células musculares es elevado, aproximadamente 34:1 (intra:extracelular).<sup>(4)</sup>



Las concentraciones de glutamina libre difieren en gran medida en varios reservorios tisulares, existiendo considerables diferencias entre especies en las concentraciones de glutamina libre en los tejidos. Es importante el hecho de que el plasma sólo contiene una proporción muy pequeña del reservorio de glutamina libre. Por tanto, las concentraciones plasmáticas no reflejan necesariamente las concentraciones intracelulares y no son representativas de posibles cambios producidos en el reservorio de aminoácidos libres en conjunto.

El músculo representa el mayor reservorio de proteínas del cuerpo y como tal constituye la principal fuente endógena de glutamina. Considerando el contenido aparente de glutamina en la proteína del músculo y suponiendo que el 40% del peso corporal es tejido muscular (compuesto por un 20% de proteínas), el reservorio de glutamina muscular corresponde a unos 240 gr.

La glutamina tiene un esqueleto con cinco átomos de carbono, alfa-cetoglutarato y dos grupos amino: un grupo amida ( $O=C.BH_2$ ) y uno alfa-amonio ( $NH_2$ ), lo que contribuye a su papel importante como transportador de grupos amino o amonio, llevándolo entre los tejidos y los órganos esplácnicos.<sup>(5)</sup>

### **FISIOLOGÍA DE LA GLUTAMINA**

La glutamina no sólo actúa como precursor de la síntesis de proteínas, sino que también es un intermediario importante en un gran número de rutas metabólicas.

Participa en numerosos procesos bioquímicos, entre ellos la regulación del equilibrio ácido-base, ya que es el sustrato más importante para la amoniogénesis renal: excreción de hidrógeno y amonio en el riñón; es también el sustrato energético principal para el enterocito así como para las células

inmunocompetentes, tales como los linfocitos y macrófagos; es precursor del alfa-ceto-glutarato y de la producción de energía en las células que contienen mitocondrias; es un precursor de la síntesis de ácidos nucleicos y del glutatión vía el glutamato. Este último es un tripéptido de glutamato, cisteína y glicina y es un antioxidante importante que protege a los tejidos del daño de los radicales libres. Es, además, un precursor del glutamato, que es un neurotransmisor excitador en el cerebro, y una vía para el transporte del glutamato fuera del cerebro.<sup>(5)</sup>

En el hígado puede servir como sustrato para la neoglucogénesis y tiene, además, un papel regulador, puesto que aumenta la síntesis de proteínas y disminuye el catabolismo en el músculo esquelético. Finalmente, mejora la sensibilidad a la insulina.

Debido a su participación en las diversas reacciones de transaminación, la glutamina se puede considerar como un auténtico regulador de la homeostasis de los aminoácidos.<sup>(6)</sup>

La glutamina como precursor del glutatión. El tripéptido glutatión está compuesto por los aminoácidos cisteína, ácido glutámico y glicina. Una de las funciones importantes de la glutamina es la de precursor indirecto de la síntesis del glutatión. Este polipéptido se considera el principal antioxidante intracelular y su disminución está asociada a síntomas clínicos graves. El papel de la glutamina en la síntesis del glutatión se debe al hecho de que el ácido glutámico, molécula muy cargada y uno de los precursores directos del glutatión, no puede atravesar la membrana celular sola. Sin embargo, las células captan la glutamina con rapidez y la desaminan. Por tanto, se puede considerar un precursor indirecto del ácido glutámico.

Existen datos clínicos en que se observa que la suplementación con

glutamina conserva los depósitos hepáticos e intestinales del glutathion. Asimismo, los traumatismos quirúrgicos y enfermedades graves se asocian con una gran reducción de glutathion y glutamina. En este contexto, es importante mencionar que el aporte del dipéptido de glutamina atenúa la reducción postraumática de glutathion en el músculo humano.<sup>(7)</sup>

La glutamina en la hidratación celular. Se ha subrayado la esencial importancia del estado de hidratación celular como determinante del catabolismo proteico en un estado saludable y durante episodios catabólicos. Se ha postulado que un incremento de la hidratación celular (turgencia) actúa como señal proliferativa anabólica, mientras que el encogimiento de la célula es catabólico y antiproliferativo. Se ha demostrado que el contenido en agua de las células musculares y el balance del nitrógeno en todo el cuerpo presentan una relación inversa en pacientes con diversas afecciones.<sup>(8)</sup>

La captación concentrada de la glutamina hacia las células musculares y hepáticas, aumenta la hidratación celular, desencadenando una señal anabólica de las proteínas.<sup>(3)</sup>

La glutamina en la hiperglucemia. Niveles de glucosa en sangre en torno a 110 mg/dl o inferiores reducen significativamente la morbimortalidad. A este respecto, es muy interesante el hecho que estudios experimentales sugieran que la disponibilidad de glutamian es un factor esencial en los procesos de intolerancia a la glucosa. Durante al euglucemia hiperinsulinémica, el incremento de la disponibilidad de glutamina reduce la acción de la insulina sobre la producción de glucosa y potencia la utilización de glucosa mediada por insulina. Por tanto, la glutamina parece ser beneficiosa como nutriente adyuvante durante las situaciones clínicas asociadas a la

resistencia a la insulina, tales como DM, sepsis, traumatismos,...<sup>(9)</sup>

En un estudio multicéntrico de Coeffier et al., pacientes críticos que reciben suplementos con dipéptido Ala-Gln presentan menos hiperglucemia que los pacientes control con nutrición parenteral total convencional. Una dosis convencional de glutamina potencia la eliminación de glucosa mediada por la insulina en pacientes politraumatizado. Sin el suplemento, la disponibilidad de glucosa y la resistencia a la insulina empeoran.<sup>(10)</sup>

La glutamina en la conservación de la energía celular. El mecanismo a través del cual la glutamina ejerce sus efectos beneficiosos puede implicar el mantenimiento de los fosfatos de alta energía en el miocardio y la prevención de la acumulación de lactato en el miocardio. La implicación clínica de estos resultados podría incluir el uso de la glutamina para ayudar al corazón durante la reperfusión iniciada en procesos de trombolisis o angioplastia.

## **METABOLISMO**

La vía del metabolismo de la glutamina en las células, incluye la relación entre la glutamina con el glutamato y el alfa-cetoglutarato en la que están involucradas las enzimas glutamino-sintetasa, glutaminasa, glutamato dehidrogenasas y transaminasas. Estas tres sustancias se sintetizan una a partir de las otras al añadir o quitar grupos aminos.

El metabolismo de la glutamina se basa en dos sistemas enzimáticos: la glutamino-sintetasa citosólica que cataliza la síntesis de glutamina a partir de amonio y glutamato y la glutaminasa mitocondrial que cataliza la hidrólisis de glutamina a glutamato y a amonio. En la mayoría de los tejidos predomina la actividad de una u otra enzima y esto caracteriza al órgano como donante o consumidor de glutamina. Así, el músculo esquelético, que es el tejido

que produce la mayor parte de la glutamina sintetizada en el organismo, y el pulmón, donde también se sintetiza, tienen una actividad alta de glutamino-sintetasa. En cambio, el yeyuno que es un gran consumidor de glutamina tiene una actividad alta de glutaminasa. El hígado, sin embargo, según las necesidades fisiológicas puede pasar de donante a consumidor aunque es, fundamentalmente, consumidor de glutamina.

La glutamina es metabolizada en el enterocito: dos tercios de los átomos de carbono son oxidados a CO<sub>2</sub> en el Ciclo de Krebs con producción de ATP y los átomos de nitrógeno se liberan a la porta como amoníaco, citrulina, alanina y prolina. El amoníaco y la alanina los extrae principalmente el hígado y la citrulina es utilizada por los riñones para la síntesis de arginina.<sup>(11)</sup>

### **ELIMINACIÓN**

Estudios realizados con voluntarios sanos demuestran que los dipéptidos Ala-Gln (semivida de eliminación 2,4 minutos) y Gly-Gln (semivida de eliminación 8,6 minutos) se hidrolizan con facilidad tras su inyección en bolo. En condiciones patológicas, tales como insuficiencia renal o hepática, la semivida de eliminación de Ala-Gln permaneció muy baja 4,2 y 2,9 minutos respectivamente. En el caso de la Gly-Gln, las semividas de eliminación aumentaron sin consecuencias hasta los 25,6 y 11,4 minutos respectivamente.<sup>(12)</sup>

La perfusión continua en sujetos sanos de una solución de aminoácidos suplementada con Ala-Gln o Gly-Gln no produjo ningún efecto secundario. La infusión de soluciones enriquecidas con dipéptidos tuvo como resultado un rápido incremento de las concentraciones de alanina, glutamina y glicina. Durante todo el período de infusión, sólo se observaron pequeñas cantidades de los dipéptidos en

plasma. Las pérdidas en orina de los dipéptidos constituyeron únicamente alrededor del 1% de la dosis administrada.

Estos resultados indican una hidrólisis casi cuantitativa de los dipéptidos infundidos con la posterior utilización de los aminoácidos libres constituyentes. Lochs et al. estudiaron el aclaramiento orgánico tras la absorción de los dipéptidos que contienen glutamina en seres humanos privados de comida. El aclaramiento renal de Ala-Gln y Gly-Gln fue superior que el medido en el bazo o músculo esquelético.<sup>(13)</sup>

Los resultados globales indican que el aporte de dipéptidos de glutamina es igual al observado para la glutamina libre, ya que la rápida hidrólisis del dipéptido produce de forma instantánea la liberación de glutamina.

El primer estudio disponible, Weingartmann et al., realizado para la búsqueda de dosis en pacientes con politraumatismos, comunicó un efecto sostenido sobre la concentración de glutamina en plasma con una suplementación de dipéptido de glutamina. No se observó acumulación de glicina o del dipéptido.<sup>(14)</sup>

En un estudio de Tjäder et al. se pudo demostrar que las concentraciones de glutamina en plasma eran dosis dependientes, mientras que no se observó ningún efecto sobre las concentraciones de glutamina en músculo.<sup>(15)</sup>

### **CONCEPTO DE DIPÉPTIDO DE GLUTAMINA**

Estudios experimentales han demostrado que la glutamina intravenosa evita la depleción tisular de glutamina. El aporte suplementario intravenoso de glutamina se recomienda y está considerado como un cuidado estándar en pacientes críticos con nutrición parenteral.

Las propiedades químicas desfavorables de la glutamina libre dificultan su uso como sustrato nutritivo en la práctica habitual. Entre los principales problemas se encuentran la inestabilidad, en especial durante los procedimientos de esterilización térmica y el almacenamiento prolongado, y la limitada solubilidad (36g/l a 20°C). La tasa de degradación de la glutamina libre en soluciones acuosas depende de la temperatura, el pH y la concentración de aniones. La descomposición de la glutamina libre genera el producto cíclico, ácido pirolutámico y amoníaco.

Varios estudios han demostrado que la glutamina libre puede proporcionarse mediante la adición de aminoácidos cristalinos a una solución de aminoácidos comercial antes de la administración. No obstante, la preparación adecuada de esta solución requiere una preparación diaria a +4°C, en condiciones estrictamente asépticas en la farmacia del centro, seguida por una esterilización laboriosa mediante filtración en membrana. Además, para reducir el riesgo de precipitación, las concentraciones de glutamina en tales soluciones no deben exceder el 1-2%. Actualmente el uso de la glutamina libre queda restringido a la investigación clínica.

La glutamina es inestable y poco soluble en solución acuosa por lo que no se podía incluir en las soluciones de aminoácidos cristalinos para uso por vía parenteral hasta que, en los años noventa, se introdujeron los dipéptidos sintéticos de glutamina de mayor estabilidad química y mayor solubilidad, la L-alanil-L-glutamina y la L-glicil-L-glutamina en la práctica clínica. Los dipéptidos con un residuo de glutamina en la posición C terminal presentan una elevada solubilidad en agua. Se mantienen suficientemente estables durante la esterilización térmica y el almacenamiento prolongado.

La administración de dipéptidos de glutamina permite que el organismo disponga rápidamente de la glutamina recibida, normalizando sus niveles plasmáticos, ya que se hidrolizan rápidamente debido a las peptidasas del endotelio vascular. La glutamina administrada por vía intravenosa se distribuye posteriormente por los diferentes tejidos del organismo.<sup>(16)</sup>

**SUPLEMENTACIÓN CON DIPÉPTIDO ALANIL-GLUTAMINA POR VÍA PARENTERAL. BENEFICIOS CLÍNICOS.**

Diversos estudios han demostrado claramente que la suplementación con dipéptido de alanil-glutamina en las soluciones de nutrición parenteral mejora el balance nitrogenado, aumenta la síntesis proteica, favorece la función inmune y mantiene la permeabilidad de la membrana intestinal.

Más aún, esta suplementación mejora los resultados en términos de reducir la morbilidad, la estancia hospitalaria y la mortalidad, en pacientes críticamente enfermos

Estos efectos beneficiosos se pueden explicar porque la glutamina restaura los niveles intracelulares de glutatión generando un efecto sistémico antioxidante e induciendo la expresión tisular y sérica de las proteínas "heat shock: HSP" en estos enfermos. En este contexto, es importante subrayar que la glutamina parece inducir la síntesis de la proteína de shock térmico 70 (HSP 70) y la transcripción de su ARN en las células epiteliales. Esto significaría que durante las enfermedades graves la glutamina protege la mucosa intestinal contra agresiones exógenas (quimioterapia, radioterapia) o endógenas (radicales libres de oxígeno, endotoxemia). Asimismo, potencia la expresión de la HSP72 y mantiene los niveles de fosfatos de alta energía en el

tejido pulmonar tras una endotoxemia.<sup>(16-17)</sup>

Además, en un estudio experimental se ha observado que la glutamina puede modificar la oxidación de los ácidos grasos y atenuar la hiperglucemia al mejorar la resistencia a la insulina.<sup>(18-20)</sup>

En pacientes con nutrición parenteral total se necesitan cuatro días de suplementación con glutamina, a dosis de 0,3 g/kg/día, para observar cambios significativos en la concentración plasmática de glutamina, síntesis proteica muscular y balance nitrogenado. Sin embargo, los resultados clínicos más significativos se han obtenido con una dosis de 0,5 g/kg/día (que corresponden a 0.33 g de glutamina/kg/día) administrados de cinco a diez días.

Esta dosis ha demostrado una disminución en la incidencia de infecciones nosocomiales en pacientes críticos, quirúrgicos, quemados, con pancreatitis y politraumatizados. Previene, además, la hiperglucemia disminuyendo la necesidad de aporte de insulina exógena en pacientes críticos. Así la disponibilidad de glutamina por vía parenteral se ha asociado por Heyland et al., tras analizar 17 estudios, a una menor mortalidad, a una reducción de las complicaciones infecciosas y a una menor estancia hospitalaria, además del mencionado control de la glucemia.<sup>(21)</sup>

En enfermos con pancreatitis aguda grave que reciben nutrición parenteral, se recomienda el aporte de glutamina por su efecto de estimulación inmunitaria (Linfocitos T). Los beneficios se concretan en una reducción de las complicaciones por fallo multiorgánico (cardíaco, respiratorio, renal y hepático) y úlceras de estrés, una disminución significativa de las infecciones pancreáticas secundarias, enteroparálisis y traslocación intestinal, lo que conlleva a una menor

mortalidad, una reducción de los días de nutrición parenteral y de estancia hospitalaria. Además, reduce la intolerancia a la glucosa en los pacientes críticos. Por todo ello se considera que el suplemento con dipéptido de glutamina (0,3-0,5 g/kg/día) durante al menos 5 días puede ser beneficioso en pacientes críticos.

El mecanismo por el cual el aporte de glutamina en la solución de nutrición parenteral total reduce el riesgo de complicaciones sépticas en pacientes sometidos a cirugía no se conoce del todo bien. Algunos estudios han demostrado que el aporte del aminoácido mejora la inmunosupresión y disminuye la permeabilidad intestinal asociada a la cirugía. La reducción de las complicaciones postoperatorias, especialmente la infección, se relaciona con menor estancia hospitalaria y coste sanitario por enfermo. Martes et al. y Klek et al. señalan que la administración de glutamina es coste-eficaz después de la cirugía, ya que a pesar de aumentar el precio de cada preparado de nutrición parenteral total, disminuye el riesgo de infección y la estancia hospitalaria.

En el metaanálisis de Novak et al., se demostró que, en los pacientes críticos, el mayor beneficio sobre morbilidad se observó al suplementar a los pacientes con glutamina a dosis altas y por vía parenteral<sup>(26)</sup>. Estos datos apoyan el uso de 0.5 g/kg/día del dipéptido de Alanil-Glutamina y corroboran la hipótesis de que dosis altas de glutamina tienen efectos beneficiosos en la reducción de complicaciones infecciosas nuevas en poblaciones heterogéneas de pacientes críticos, hallazgo confirmado posteriormente por Déchelotte et al. y Grau et al.

Para establecer la administración de glutamina se podría utilizar la medida de la concentración plasmática, ya que si tuviera baja, sería una indicación para

empezar el tratamiento y por tanto, sería útil para monitorizar la dosis adecuada. A la mayoría de los pacientes se les normalizaría a concentración plasmática de glutamina aportándoles de 20 a 25 gramos por día.

### **CONSECUENCIAS DE LA REDUCCIÓN DE LA GLUTAMINA**

En condiciones de estrés catabólico la captación de glutamina por el intestino delgado y por las células inmunológicamente activas intestinales suele exceder la síntesis y liberación de la misma por el músculo esquelético pasando a ser la glutamina, en esa situación, un aminoácido condicionalmente esencial. La disminución de sus niveles plasmáticos se considera “per se” un factor independiente de mal pronóstico. En estas situaciones, donde los depósitos corporales son sumamente lábiles, la glutamina es necesario aportarla mediante soporte nutricional para que, eventualmente, reviertan los niveles plasmáticos previamente disminuidos del aminoácido.<sup>(20)</sup>

La producción de glutamina endógena es de 50-80 gramos por día. La mayor parte se sintetiza en el músculo esquelético y en menor cantidad en el pulmón y en cerebro. La síntesis endógena de glutamina es muy similar en individuos sanos y en el paciente crítico. En ambos casos en situación de ayuno, la síntesis disminuye pero la concentración plasmática no se modifica. En individuos sanos, el contenido muscular del aminoácido se normaliza en varios días después de iniciada la nutrición. Durante una situación de estrés metabólico muy catabólico, hay una demanda excesiva de glutamina por los órganos y tejidos corporales y la producción endógena de glutamina suele ser insuficiente para satisfacer este incremento de las necesidades de su consumo.

Los pacientes de larga estancia en las Unidades de Cuidados Intensivos y muy catabólicos pierden rápidamente demasiada masa muscular lo que, eventualmente, les hace incapaces de mantener los niveles adecuados de glutamina. Su déficit, se manifiesta como un descenso en su concentración plasmática y, como es un precursor de la síntesis de nucleótidos, las células que se dividen rápidamente, de alto “turn-over”, son las que más van a afectar.

Además, la glutamina contribuiría a impedir el aumento de la permeabilidad intestinal y la hipotrofia de las vellosidades intestinales, ayudando así a evitar que se produzcan episodios de traslocación bacteriana. Por ello, la mucosa intestinal debe recibir glutamina, que es un farmaconutriente clave, cuando el aporte oral de nutrientes es imposible durante un espacio prolongado de tiempo en pacientes críticos.

### **GLUTAMINA PARENTERAL. OTROS MECANISMOS**

El mecanismo subyacente a los suplementos con glutamina a la hora de lograr la remisión de las enfermedades graves podría deberse a la mejora de la mucosa, el sistema inmunitario y, como ya se ha mencionado, a la biosíntesis hepática de glutatión.

Respuesta inflamatoria. Según una hipótesis, la glutamina desempeña un papel regulador más global al modificar las respuestas inflamatorias endógenas. Estos mecanismos podrían deberse a la atenuación de la producción de mediadores proinflamatorios y/o al aumento de factores antiinflamatorios. Por tanto, su presencia disminuye la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-8, TNF- $\alpha$ ) por los leucocitos polimorfonucleares, mientras que aumenta la capacidad para expresar IL-10 antiinflamatoria, lo que sugiere que la glutamina influye de forma



selectiva sobre la generación de mediadores lipídicos y ciertas citocinas.<sup>(23)</sup>

En el estudio de Coeffier et al., se demuestra que la glutamina reduce la producción de citocinas proinflamatorias por la mucosa intestinal humana, probablemente mediante un factor postranscripcional. En este contexto, es interesante destacar que, obviamente, la glutamina posee un efecto inhibitor específico sobre la IL-8 y la IL-6, pero no sobre el óxido nítrico ni la PG-E2 en el intestino humano en estudios *in vitro*.<sup>(24)</sup>

Respuesta inmunitaria. Muchos datos subrayan el papel inmunoestimulador de los dipéptidos de glutamina. Tras la administración de nutrición suplementada con glutamina o dipéptidos de glutamina a pacientes estresados se ha observado un aumento de los linfocitos totales circulantes y un incremento de la síntesis de linfocitos.

Además, llama la atención la influencia que ejerce la glutamina sobre el metabolismo del cisteinil-leucotrieno. Las moléculas de Cys-LT son potentes mediadores lipídicos. Existe una disminución de la liberación de estos mediadores que se acompaña de una atenuación de la defensa endógena del huésped. Tras la cirugía, la baja concentración de Cys-LT en leucocitos polimorfonucleares aislados se restableció por completo con la suplementación con dipéptidos, mientras que con la administración de NP convencional permaneció baja.

En un estudio publicado por Morlion, se observó que los pacientes en estado crítico que no sobrevivieron (SIRS, sepsis, shock séptico) mostraron una baja generación de LTC<sub>4</sub> (leucotrieno C<sub>4</sub>, mediador lipídico proinflamatorio), mientras que en los pacientes que sobrevivieron, la generación de LTC<sub>4</sub> se normalizó a posteriori. En estos pacientes,

los LTC<sub>4</sub> se correlacionaron con la gravedad de la sepsis; mientras que en los pacientes que no sobrevivieron, la elevada gravedad de la sepsis no mostró ninguna relación con la generación de LTC<sub>4</sub>.<sup>(25)</sup>

La reducción al generar estos linfocitos en los enfermos en estado crítico podría deberse al estado anérgico causado por la enfermedad subyacente y/o la ausencia de un precursor de ácidos grasos disponible en la membrana. No obstante, la explicación más probable es una disminución de la capacidad antioxidante durante el estado crítico. Debe recordarse que las reservas intracelulares de glutathion y glutamina se reducen en estas situaciones.

Por tanto, queda en duda si las deficiencias combinadas están intrínsecamente relacionadas con la capacidad de síntesis de LTC<sub>4</sub> por las células alteradas. En consecuencia, los autores proponen que la capacidad de generación de cisteinil-leucotrieno podría ser un biomarcador de supervivencia en los enfermos en estado crítico y que el sistema relacionado con el LTC<sub>4</sub> y el glutathion podría normalizarse con aportes de glutamina.

Respuesta endocrina. Es conocido que la suplementación con glutamina estimula la síntesis de la hormona de crecimiento y que esta hormona puede activar a su vez el sistema inmunitario. Para potenciar la absorción de nutrientes desde el intestino tras una resección intestinal masiva, se propuso la administración combinada de hormonas de crecimiento y glutamina y una dieta modificada. La administración de hormona de crecimiento tras la cirugía abdominal disminuyó la liberación de glutamina del antebrazo en pacientes alimentados por nutrición parenteral total.

Es obvio que la glutamina es esencial para la proliferación de las células intestinales estimulada por el factor de

crecimiento epidérmico y que la infusión simultánea de hormona de crecimiento y factor de crecimiento epidérmico acelera la adaptación del intestino tras una enterectomía masiva de forma incremental, dependiente de nutrientes y específica de sitio.

Diversos datos clínicos y meta-análisis indican la existencia de beneficios significativos y, por tanto, sugieren que existen mecanismos subyacentes viables a través de los cuales la glutamina puede actuar sobre los órganos principales con el fin de mejorar el resultado clínico.

### **EFFECTOS ADVERSOS**

Afortunadamente, no se han descrito efectos adversos o negativos atribuibles a la suplementación con glutamina y no existen contraindicaciones absolutas para el uso de glutamina en la práctica clínica.

Sin embargo, los pacientes con insuficiencia hepática presentan niveles elevados de amonio y este es un metabolito de la glutamina. Por ello, la administración parenteral de glutamina podría empeorar una situación de encefalopatía hepática. Estos pacientes no necesitan dosis exógenas adicionales y no se recomienda en ellos el uso de dipéptidos de glutamina. Se recomienda, al administrar glutamina por vía parenteral, monitorizar test de función hepática y utilizarla con precaución en pacientes en insuficiencia hepática o en fallo hepático en estado terminal.

### **INMUNONUTRICIÓN EN PACIENTES CRÍTICOS**

La disminución en el recuento total de linfocitos (< 1.500), el índice de CD3/CD4 (< 50) y la ausencia en la respuesta de inmunidad celular retardada se han relacionado con la malnutrición. En el paciente crítico, tanto los recuentos linfocitarios como los test de función

inmunitaria pueden estar alterados por un gran número de situaciones clínicas o por la administración de medicamentos. Estos parámetros pueden tener algún valor en el seguimiento evolutivo de enfermos críticos que muestran déficit en la inmunidad al ingreso. La actividad del complejo I mitocondrial en células mononucleares de sangre periférica decrece con la desnutrición y aumenta de forma rápida tras la realimentación, pudiendo ser así un buen marcador del estado nutricional (IIb).

No hay evidencias de su utilidad en pacientes críticos ni del estudio de sus posibles factores de confusión en este tipo de pacientes. La medición de la tasa de apoptosis del epitelio oral puede ser otra técnica no invasiva para determinar la evaluación nutricional, aunque esta técnica requiera más estudios para su validación (III).<sup>(27-28)</sup>

### **SITUACIONES ESPECIALES**

#### ***PANCREATITIS AGUDA GRAVE***

La pancreatitis aguda (PA) es una de las enfermedades más comunes del páncreas, con una incidencia de entre 5-80/1.000 habitantes/año. Los pacientes que ingresan en UCI son los que presentan las formas graves, que representan un 15-20% y que cursan tanto con complicaciones locales (necrosis pancreática, infección de la necrosis, absceso pancreático o pseudoquiste) como complicaciones sistémicas (fracaso multiorgánico) con una alta morbilidad y mortalidad (superior al 50% en algunas series).

Es fundamental establecer el diagnóstico y estratificar la gravedad en las primeras 48 h, para conocer su pronóstico e instaurar el tratamiento de forma precoz, en el que es fundamental el soporte nutricional (SN). Siguiendo los pasos de la Conferencia de Atlanta, se define PA grave (PAG) por la presencia de una serie de

signos y síntomas, habiéndose incorporado escalas de gravedad basadas en signos biológicos o tomográficos. Sin embargo, esta clasificación no contempla la existencia o no de fallos orgánicos, acompañantes de complicaciones, bien generales o locales, que serán determinantes en la evolución de los pacientes con PA G<sup>(29,30)</sup>.

La PAG produce una respuesta inflamatoria sistémica que conduce a una situación de estrés altamente catabólica, hipermetabólica e hiperdinámica. El estado nutricional previo del paciente va a ser determinante en su evolución; así, la ingesta crónica de alcohol y la obesidad son factores independientes de gravedad. El tratamiento clásico de la PAG era el reposo intestinal y la nutrición parenteral (NP). En la última década, diversos estudios han demostrado que este enfoque tradicional se asocia con una mayor morbilidad y un mayor riesgo de mortalidad.<sup>(31-33)</sup>

Un estudio reciente de varios marcadores de funcionalismo intestinal concluye que la disfunción de la barrera intestinal es un hecho precoz en el curso de la PAG y que se relaciona con la infección de la necrosis pancreática, aparición de fracaso multiorgánico y gravedad de la pancreatitis con un aumento de la mortalidad.<sup>(34)</sup> Por todo ello, el concepto de SN clásico, limitado a revertir la situación catabólica, está cambiando. Los datos emergentes sugieren que la ruta, tiempo, cantidad y composición de la nutrición artificial tienen como objetivo disminuir la secreción pancreática, tratar y/o prevenir la malnutrición asociada en una situación de estrés metabólico-catabólico grave, modular la respuesta inflamatoria y prevenir el desarrollo de infecciones locales y sistémicas. El apoyo nutricional puede ser una intervención muy importante en el manejo de los pacientes con PA G.<sup>(35-36)</sup>

En la PA G existe indicación de nutrición especializada desde el ingreso, dado que son enfermos que no van a reanudar la ingesta en los siguientes 5-7 días y el grado de hipercatabolismo es máximo (IV). La necesidad de cirugía o el desarrollo de complicaciones locales relacionadas con la pancreatitis no modifica la indicación del SN, que debe seguir basada en el nivel de gravedad y en la eficacia de la ingesta para alcanzar los requerimientos nutricionales calculados. En los últimos años se han realizado numerosos trabajos referentes a la administración de dietas de farmaconutrición en todo tipo de pacientes graves con la finalidad de objetivar cambios en su evolución. Sin embargo, hay pocas recomendaciones claras en cuanto a los beneficios pronósticos de la administración de dietas enriquecidas en farmaconutrientes específicamente en pacientes con PAG.

Si hablamos de farmaconutrición por vía enteral en la PAG, la evidencia científica es escasa y las recomendaciones al respecto, ambiguas. En los estudios publicados, los beneficios con significación científica hacen referencia a mejoras en marcadores bioquímicos de inflamación y sugieren beneficios pronósticos en los enfermos con PAG a los que se administra la nutrición enriquecida en farmaconutrientes, aunque por el diseño de estos estudios no se considera que haya suficiente evidencia para su recomendación (Ib).<sup>(35-39)</sup>

Los estudios con administración de suplementos de **glutamina** por vía parenteral, en pacientes con PAG que reciben NP, han objetivado beneficios pronósticos con reducción de la estancia hospitalaria, de las complicaciones infecciosas y de la necesidad de intervenciones quirúrgicas, así como un mejor control glucémico y una mejora más

rápida de los marcadores bioquímicos de inflamación (Ib).<sup>(40-41)</sup>

Por lo que respecta a la administración de probióticos y prebióticos en pacientes con PAG, actualmente, y analizando los datos obtenidos de los estudios realizados (Ib), no se pueden hacer recomendaciones para su uso debido a que la evidencia en la bibliografía es muy dispar, no siempre se han utilizado los mismos microorganismos y las dosis utilizadas han sido también diferentes. Hay pocos estudios acerca de la administración de oligoelementos y micronutrientes con acción antioxidante por vía parenteral o enteral en pacientes con PAG.<sup>(42,43)</sup>

### **CIRUGÍA DEL APARATO DIGESTIVO**

La cirugía constituye el origen de una serie de cambios inflamatorios y metabólicos profundos que tienen como objetivo primordial garantizar la adecuada defensa del organismo y priorizar las vías metabólicas hacia productos de utilidad en la fase aguda de la enfermedad.

La desnutrición se asocia con cambios en la composición corporal, así como retardo en la cicatrización de heridas, disminución de la capacidad funcional, deterioro de la función inmunológica y cambios en los diversos sistemas orgánicos. Debido a esto, los pacientes malnutridos se encuentran en riesgo de presentar complicaciones infecciosas y cardiorrespiratorias, que conllevan una mayor morbimortalidad y prolongación de la estancia hospitalaria. La presencia de íleo postoperatorio y la integridad de la nueva anastomosis han llevado a mantener un ayuno con administración de líquidos parenterales hasta que el paciente comience con ruidos intestinales o elimine gases.

Sin embargo, se ha visto que la nutrición postoperatoria enteral precoz es

efectiva y bien tolerada. La alimentación enteral se asocia también con beneficios clínicos, como la reducción en la incidencia de complicaciones infecciosas postoperatorias y una mejoría en la cicatrización de los tejidos.<sup>5</sup> De todo ello se deduce la importancia de la intervención nutricional como parte del tratamiento de los pacientes posquirúrgicos gastrointestinales, inclusive aquellos con buen estado nutricional previo, ya que la alteración de la situación nutricional por el estrés quirúrgico y la enfermedad crítica será un condicionante de la mala evolución posterior.<sup>(44)</sup>

Los pacientes con indicación de cirugía abdominal electiva presentan cierto grado de malnutrición y déficit de **glutamina** circulante por diferentes causas, la mayoría asociadas a la patología de base (anorexia, obstrucción intestinal, pérdidas sanguíneas, etc.). Esta situación se agrava en el postoperatorio, dado que las demandas de glutamina aumentan en respuesta a la agresión, habiéndose demostrado que los valores de glutamina circulantes y liberados por el músculo son insuficientes con respecto al estrés de la cirugía. Diversos trabajos han estudiado el papel de la suplementación con glutamina en el paciente postoperado de cirugía abdominal.<sup>(45-46)</sup>

Un metaanálisis que incluye 9 ensayos clínicos aleatorizados y controlados, con un total de 373 enfermos sometidos a cirugía abdominal, concluye que la administración de NP suplementada con glutamina (20-40 g/día) tiene un efecto beneficioso sobre el balance nitrogenado, disminuye la estancia hospitalaria y las complicaciones infecciosas (Ia). Dechelotte realiza un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado y aleatorizado, con administración de NP suplementada con glutamina frente a NP sin glutamina, concluyendo que en el grupo de glutamina se reducen las complicaciones infecciosas y

se produce un mejor control glucémico (Ib).

Estívariz realiza un ensayo clínico similar incluyendo pacientes quirúrgicos de etiologías diversas, entre ellos de cirugía pancreática y de colon, y concluye que en el grupo de NP con glutamina disminuyen las complicaciones infecciosas en el subgrupo de cirugía de colon pero no en la cirugía de la necrosis pancreática (Ib).<sup>(47)</sup>

Oguz realiza un estudio en pacientes postoperados de cáncer colorrectal, donde se administra nutrición enteral (NE) frente a NE suplementada con glutamina parenteral, en un total de 109 enfermos, concluyendo que la suplementación con glutamina disminuye el número de complicaciones postoperatorias y la estancia hospitalaria (Ib).<sup>(48)</sup>

Kumar compara en pacientes con peritonitis y traumatismo abdominal la administración de glutamina enteral (45 g/día) frente a NE convencional sin encontrar beneficios en el grupo de glutamina (Ib).<sup>(49)</sup>

La suplementación con arginina es recomendable debido a su efecto beneficioso sobre las células T y su función como precursor del óxido nítrico. Diversos estudios en pacientes críticos muestran que cuando la arginina se administra con otros farmaconutrientes se reducen las infecciones y la estancia hospitalaria. Estos efectos son más evidentes en los pacientes neoplásicos que van a ser sometidos a cirugía electiva abdominal (Ia), sobre todo cuando también han recibido este tipo de nutrición en el período preoperatorio.<sup>(21)</sup>

También parece demostrado el efecto beneficioso de la farmaconutrición en la cicatrización de las heridas y en una disminución en la tasa de dehiscencia de suturas en estos enfermos (Ib).<sup>(50,51)</sup>

Por lo anteriormente expuesto, se recomienda la utilización de dietas enriquecidas con arginina, ácidos grasos  $\omega$ -3 y RNA en el postoperatorio de cirugía abdominal. No hay estudios para recomendar el uso único de arginina de forma sistemática en NE o NP en pacientes quirúrgicos (IV).

### **DIABETES MELLITUS E HIPERGLUCEMIA**

En los pacientes críticos es común el desarrollo de hiperglucemia secundaria al estrés de la lesión aguda, incluso en los no diabéticos. La hiperglucemia y las consecuencias metabólicas de la resistencia a la insulina aumentan la morbimortalidad en los pacientes críticos, pues favorecen la aparición de infecciones y de disfunción multiorgánica, debido principalmente a los efectos proinflamatorios y a la toxicidad celular por se de los valores elevados de glucemia.

Diferentes estudios han demostrado que la hiperglucemia es un factor de riesgo independiente para una peor evolución de los pacientes críticos. Los resultados de un estudio con población de pacientes críticos quirúrgicos en donde se mantenía un control estricto de glucemia entre 80 y 110 mg/dl mediante perfusión continua de insulina y que demostró una disminución del 3,4% del riesgo de muerte en UCI, no se han logrado reproducir en estudios posteriores. Incluso ulteriores publicaciones objetivan un aumento de mortalidad en el grupo de pacientes en los que se mantiene un valor estricto de glucemia (80-110 mg/dl), mortalidad que se ha relacionado con la alta incidencia de hipoglucemia severa (Ib).<sup>(21)</sup>

El mayor estudio multicéntrico realizado hasta el momento (NICESUGAR) incluyó 6.104 pacientes de UCI mixtas y comparó 2 rangos de glucemia: 80-108

mg/dl (estricto) frente a < 180 mg/dl (convencional). La incidencia de hipoglucemia grave fue mayor en el grupo de control estricto (el 6,8 frente al 0,5%;  $p < 0,001$ ) y la mortalidad a los 90 días en el grupo de control estricto fue significativamente mayor (27,5%) que en el grupo convencional (24,9%) (IC 95%, 1,02-1,28;  $p = 0,02$ ) (Ib). La glucemia media que se alcanzó en el grupo de control estricto fue 114 mg/dl y en el grupo convencional 144 mg/dl.<sup>(53)</sup>

En dos recientes metaanálisis se observa que en el conjunto de pacientes críticos, el control estricto de glucemia (80-110 mg/dl) aumenta de forma significativa la hipoglucemia severa, sin mejoría en la supervivencia respecto al grupo de control convencional (Ia).

Se ha constatado que la variabilidad de las cifras de glucemia a lo largo de la evolución del paciente puede tener un impacto en la mortalidad, incluso si ocurre entre límites de glucemia considerados como apropiados. En la cohorte de 66.184 pacientes estudiados por la ANZICS (Sociedad Australiana de Medicina Intensiva), la variabilidad de la glucemia en los primeros días de evolución se asoció a mayor mortalidad ajustada cuando se comparó con la aparición de hipoglucemia (III).<sup>(52-56)</sup>

La administración de glutamina por vía parenteral se ha asociado con un mejor control de la glucemia a través de varios mecanismos posibles: *a)* por el metabolismo de la glutamina a glucosa en el ciclo glucosa-glutamina; *b)* aumentando la secreción de insulina; *c)* mejorando la sensibilidad a la insulina del músculo estriado; *d)* aumentando la oxidación de los ácidos grasos libres, y *e)* disminuyendo la respuesta inflamatoria. Está demostrado que la glutamina mejora la sensibilidad a la insulina en los enfermos graves, y dos estudios clínicos multicéntricos han

demostrado que los enfermos que reciben NP total enriquecida con glutamina tienen menos complicaciones infecciosas y mejor tolerancia metabólica (Ib).<sup>(9,10,52)</sup>

### **PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO**

Los pacientes oncológicos portadores de tumores sólidos pueden ingresar en la unidad de cuidados intensivos (UCI) como consecuencia de determinados tratamientos quirúrgicos, debiéndose aplicar en estos casos las mismas recomendaciones que en cualquier paciente quirúrgico en UCI. Los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos pueden precisar ingreso en UCI por complicaciones graves del propio tratamiento: enfermedad del injerto contra el huésped, enfermedad venooclusiva hepática, complicaciones infecciosas y mucositis.

La desnutrición afecta a gran número de los pacientes con tumores sólidos, pudiéndose presentar a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad. La caquexia está presente en más de dos tercios de pacientes que mueren de cáncer avanzado y puede ser la causa directa de la cuarta parte de las muertes. La patogenia de la caquexia incluye la anorexia y los cambios metabólicos asociados a la enfermedad neoplásica. La anorexia es consecuencia de la hipofagia, mucositis, repleción gástrica, náuseas, diarreas, estreñimiento, obstrucción mecánica y malabsorción. Los cambios metabólicos están mediados por citocinas proinflamatorias que conducen a cambios en el gasto energético y del metabolismo de los macronutrientes. En el cáncer, el gasto energético de reposo (GER) puede estar normal, aumentado o disminuido. El tipo de tumor y su estadio desempeñarán un importante papel en este comportamiento.

A su vez, el metabolismo de los macronutrientes está alterado en los pacientes con neoplasia, lo que conduce a un metabolismo anaeróbico de la glucosa, siendo la glucólisis un método ineficaz de producción de energía, lo que comporta que el tumor consuma grandes cantidades de glucosa a elevado precio metabólico. En cuanto a los lípidos hay un aumento de la lipólisis frente a la lipogénesis. Además, los tumores producen factores, como el factor movilizador de lípidos, que inducen la degradación del tejido adiposo con producción de ácidos grasos. Por último, hay una progresiva reducción de la masa muscular esquelética, con relativa preservación de la masa proteica visceral e incremento de la masa proteica hepática (síntesis de proteínas de fase aguda). Las bajas concentraciones plasmáticas de insulina (o su resistencia) y la actuación de diferentes mediadores (citocinas, neuropéptidos) activan las vías proteolíticas.<sup>(57-60)</sup>

Los resultados beneficiosos obtenidos por algunos autores en pacientes sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos al suplementar la NE con glutamina, con disminución de la gravedad y duración de la mucositis (Ib), no se han podido confirmar por otros autores. La NP con glutamina, a dosis de 0,5 g/kg/día, puede tener efectos beneficiosos al disminuir los efectos nocivos locales intestinales (atrofia), así como el daño hepático de la quimioterapia y la radioterapia (Ib). Además, se han descrito mejoras en el balance nitrogenado en la función inmune, en el riesgo de infección, en las estancias hospitalarias y en los costes sanitarios (Ib).<sup>(61-64)</sup>

Los efectos sobre la mortalidad han sido contradictorios (IIa). Es más, en un estudio aleatorizado y doble ciego sobre trasplante autólogo de médula ósea, elevadas dosis de dipéptido de glutamina

comportaron mayor número de recaídas, de mortalidad y de coste.<sup>(65)</sup>

### **PACIENTE QUEMADO CRÍTICO**

Las lesiones térmicas varían desde la relativamente trivial a la más grave y devastadora lesión que se puede producir en humanos. Una vez que la lesión supera el 15-20% de la superficie corporal provoca un gran número de alteraciones sistémicas, entre las que se incluyen la respuesta metabólica a la agresión, la alteración de la inmunidad y la pérdida de distribución hídrica. Las citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF), los mediadores hormonales, la pérdida hídrica por evaporación y el escape de las bacterias o sus bioproductos (herida-intestino) juegan un importante papel en el hipermetabolismo y en el aumento del recambio proteico. El paciente quemado crítico presenta particularidades fisiopatológicas, que se caracterizan por una lesión tisular especial y por un shock hipovolémico secundario a la pérdida de fluidos. La importantísima alteración de la permeabilidad está provocada por diferentes mediadores (histamina, serotonina, quininas, radicales libres y productos de la cascada del ácido araquidónico). La hipovolemia, junto con la estimulación simpática, provoca la liberación de catecolaminas, vasopresina, angiotensina-II y neuropeptidos "Y", que producen vasoconstricción y aumento de las resistencias vasculares sistémicas. El aumento inicial de las resistencias se debe, en parte, al aumento de viscosidad sanguínea secundario a la hemoconcentración por la pérdida de fluidos (lo que contrasta con otras formas de trauma donde predomina la hemorragia con pérdida de hematíes).

La vasoconstricción en el curso de una insuficiente resucitación produce isquemia en los órganos más sensibles, que son los riñones y el tracto gastrointestinal. También hay un aumento en la excreción

de mioglobina debida a la rhabdomiólisis, que puede contribuir al daño renal. Cuando se asocia inhalación de humo pueden añadirse lesiones térmicas en la vía aérea superior (que pueden provocar obstrucción), lesiones químicas de la vía aérea inferior e intoxicaciones por monóxido de carbono y cianidas (que alteran el transporte de O<sub>2</sub>). Las quemaduras eléctricas son más profundas, tienen mayor morbilidad y pueden acompañarse de otras lesiones por caídas, lanzamiento contra objetos o contracciones musculares tetánicas.

Sustancialmente, la respuesta metabólica a la quemadura (que debe ser considerada un modelo de trauma: térmico, eléctrico) no es diferente a la respuesta a un traumatismo de otro origen<sup>1</sup> (IV); quizás los puntos de diferenciación se encuentran tanto en las altas y precoces pérdidas cutáneas de líquidos con proteínas, minerales y micronutrientes (síndrome de malnutrición agudo) como en las prolongadas estancias en UCI. La magnitud de la respuesta metabólica es paralela a la extensión y profundidad de la quemadura. En este caso alcanza un valor que duplica al normal cuando la quemadura es  $\geq 60\%$  de la superficie corporal total quemada (SCTQ), persistiendo la situación de hipermetabolismo hasta que no se completa la cobertura y curación del área quemada.

Resumiendo, la respuesta hipermetabólica que sucede tras agresión térmica se caracteriza por una progresiva destrucción de la musculatura esquelética que supera a la objetivada en las situaciones de trauma-sepsis. Es aquí donde el soporte nutricional, supliendo siempre e intentando modificar la respuesta metabólico-inflamatoria, tiene su papel. Por ello, el soporte nutrometabólico forma parte indiscutible del tratamiento de estos pacientes. Por

otra parte, la concepción clásica del paciente quemado joven y sin trastornos nutricionales previos debe ser modificada ante el creciente porcentaje de enfermos con más edad, y con procesos nutricionales o metabólicos que influyen en el pronóstico y tratamiento.

Todos estos trastornos metabólicos son más evidentes en las 2 primeras semanas tras la quemadura, aunque pueden prolongarse en directa relación con las complicaciones aparecidas. Aunque la literatura médica en relación con estos procesos es relativamente importante, los grupos analizados son heterogéneos (quemadura como lesión única o asociada a trauma, inhalación, etc.), con un número de pacientes escaso, y objetivos y variables contempladas muy dispares (IV).

Siendo un paciente hipercatabólico, el enfermo quemado crítico requiere un aporte de proteínas de al menos un 20-25% del aporte calórico total ( $> 1,5-2,0$  g/kg/día). La relación kcal no proteicas/g de nitrógeno se situará entre 80:1 y 120:1.

Establecer el balance nitrogenado en estos enfermos es complejo, al incluir, además de las entradas por el aporte nutricional, el aporte de nitrógeno que representa el catabolismo muscular esquelético que se da para preservar la masa proteica visceral y las importantes pérdidas cutáneas del área quemada, en su caso.

Se ha comprobado que aportes de 1,5 g de proteínas/kg/día no son suficientes para positivar el balance de nitrógeno en los primeros días de la agresión y, a pesar de que los tratamientos que incluyen aportes proteicos agresivos parecen influenciar en la supervivencia, la cantidad óptima de proteínas a aportar permanece en el terreno especulativo.



Por otra parte, hay diversas posibilidades de modulación de la respuesta inflamatoria usando sustratos proteicos diferentes.

Sobre la calidad de los aminoácidos se puede afirmar que, a la vista de las actuales recomendaciones, la **glutamina** (> 0,3 g/kg/día) (IV), tanto enteral (IV) como parenteral (Ib), parece fundamental como sustrato multiespecífico en la agresión por quemadura y como generadora de arginina y glutatión. En el ámbito más especulativo, el aporte de metionina parece disminuir el catabolismo y un aporte suplementario de prolina podría ser conveniente para conseguir una buena cicatrización.<sup>(66,67)</sup>

### **POLITRAUMATIZADO**

El perfil del paciente traumático varía desde el joven varón sano que se accidenta conduciendo un vehículo a motor hasta el hombre algo más mayor y con patología asociada que sufre una precipitación o es atropellado<sup>1</sup>. Los cambios de comportamiento social están determinando el incremento de pacientes con sobrepeso, cuando no francamente obesos. Estas circunstancias someten al traumatizado a un mayor riesgo nutricional que las derivadas de la agresión traumática en un paciente previamente sano y condicionan una respuesta más en la línea del paciente grave con complicaciones. El paciente traumatizado presenta cambios metabólicos e inmunosupresión, con aumento del riesgo de infección y fallo orgánico postraumático.

La situación hipermetabólica generada debe reconocerse con prontitud y ser suplida con presteza y durante el tiempo necesario, puesto que puede durar semanas. Hay aspectos todavía controvertidos en la nutrición de estos pacientes, como el tiempo preciso de inicio, el reparto calórico de los macronutrientes, la vía de administración y la duración del soporte nutricional.

La glutamina se convierte en esencial en situaciones de estrés. Su administración por vía enteral en una serie de pacientes traumáticos, incluyendo TCE, ha demostrado reducir significativamente las infecciones respiratorias, bacteriemias y sepsis.

Dos revisiones sistemáticas recientes en pacientes críticos recomiendan su administración, preferentemente en forma de dipéptido por vía parenteral, ya que disminuyen las complicaciones y la mortalidad. También se incluye la suplementación de glutamina en dietas enterales para traumatismo y quemados, con un grado A de recomendación.

Aunque la evidencia no es muy abundante, hay suficiente soporte científico para recomendar la nutrición enteral incluso en pacientes con traumatismo abdominal cerrado o abierto. Se propone incluso la colocación de una yeyunostomía directa en el acto quirúrgico. La colocación de sondas naso-yeyunales también puede ser colocadas fácilmente durante la cirugía.<sup>(68,69)</sup>

### **LESIONADO MEDULAR**

Los pacientes con lesión medular se comportan de forma algo diferenciada y, tras un período de letargo metabólico (IV), se inicia una fase de intensa proteólisis de difícil control con el soporte nutricional (III), ya que su base fisiopatológica está más relacionada con la denervación/desuso que con la tormenta neuroendocrina del paciente agudo grave. En cualquier caso, en las primeras 4 semanas tras la lesión cervical espinal, hay una pérdida de peso que puede estimarse entre el 10-20% del peso corporal, siendo cerca del 85% de esta pérdida de masa magra (III).

En pacientes con lesión cervical no hay estudios nutricionales amplios y las posibles evidencias se basan en pequeñas series que no resuelven las preguntas elementales relacionadas con el soporte nutricional (vía de administración, requerimientos, momento de inicio, tipo de nutrientes) en estos casos (IV). En estudios experimentales en ratas, con lesión cervical de diferente intensidad, se han constatado períodos de gastroparesia diferentes según la localización e intensidad de la lesión (6 semanas para la contusión y ausencia de recuperación de la motilidad gástrica tras sección cervical por encima de C5) (IV). Hay datos que sugieren que ni la precocidad del soporte nutricional ni el buen cumplimiento de los requerimientos calóricos mejoran los resultados en la lesión cervical(IV), (IIb).

### **PACIENTE NEUROCRÍTICO**

El enfermo neurocrítico con traumatismo craneoencefálico (TCE), accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, o patología tumoral, difiere con frecuencia del enfermo crítico en general en varios aspectos: precisa de fármacos y técnicas que modifican su situación metabólica: sedantes, analgésicos, barbitúricos, relajación muscular y ocasionalmente hipotermia, durante un período mínimo de 5 días, para inducir una sedación profunda y un adecuado control de la hipertensión intracraneal.

El TCE tiene una mayor incidencia en jóvenes y la hemorragia subaracnoidea afecta a enfermos entre la cuarta y sexta décadas de la vida, con un adecuado estado nutricional y, generalmente, sin comorbilidades asociadas. El enfermo neurocrítico con patología vascular no subaracnoidea, generalmente tiene una edad más avanzada, presenta una elevada incidencia de alteraciones metabólicas, como diabetes e hipertrigliceridemia, y su grado de recuperación cerebral es menor,

con el consecuente aumento de su estancia en UCI.

La lesión cerebral induce la aparición de complicaciones gastrointestinales, especialmente el retraso en el vaciado gástrico, que se manifiesta como aumento del residuo gástrico (ARG) en los pacientes que reciben nutrición enteral (NE). Generalmente, el período de estabilización clínica no es prolongado, si bien el uso de fármacos vasoactivos es frecuente, debido a las lesiones traumáticas asociadas o por la necesidad de mantener una presión de perfusión cerebral adecuada. Requieren prolongados períodos de ventilación mecánica en relación con su bajo nivel neurológico.

El enfermo neurocrítico de etiología traumática desarrolla una respuesta hipermetabólica e hipercatabólica, cuya intensidad no muestra una correlación clara con los niveles de gravedad medidos por la escala de Glasgow (GCS). Así, los grados más bajos de coma (GCS, 4-5) muestran mayor gasto energético que los más altos (GCS, 8-11), y éstos a su vez mayores que los intermedios (GCS, 6-7). La duración de la respuesta metabólica es prolongada, con un pico de máxima actividad alrededor de 2 semanas y una persistencia más moderada a partir de la tercera semana.

El soporte nutricional especializado en el enfermo neurocrítico es totalmente necesario, debido a su hipercatabolismo y a que generalmente el período sin ingesta oral y de ventilación mecánica es superior a 3 días<sup>7</sup> (Ib). Su administración debe realizarse de forma precoz (Ib), como en el resto de los pacientes críticos, y su vía de administración preferente es la enteral (Ib).

Un amplio estudio en pacientes con TCE demostró que un déficit energético acumulado en los primeros 5

días de evolución se relaciona con un incremento en la mortalidad de entre un 30-40% por cada 10 kcal/kg de déficit acumulado (Ib). Sin embargo, son escasos los estudios que comparan la NE precoz y tardía en el enfermo neurocrítico. La posición semiincorporada, con elevación de 30° de la cabeza en el enfermo neurocrítico, mejora la distensibilidad cerebral, reduce de forma significativa la presión intracraneal (IIb) y el riesgo de broncoaspiración (IIa). Excepto si hay una contraindicación formal o si el volumen administrado con NE es inferior al 60% del volumen programado, la vía de aporte de nutrientes recomendada en el enfermo neurocrítico es la enteral. Sin embargo, no hay suficientes estudios que apoyen las ventajas de la NE frente a la nutrición parenteral (NP). El uso de barbitúricos para sedación profunda es un factor determinante de intolerancia a la NE, por lo que es preferible en esos casos la utilización de NP (IIa).

La monitorización y evaluación del consumo calórico deben realizarse mediante calorimetría indirecta, que permite calcular el gasto energético total (GET), el cociente respiratorio y el consumo y utilización de los diferentes sustratos (Ib). Cuando no se dispone de calorimetría indirecta se han propuesto varias fórmulas para la estimación del GET, aplicando un factor de corrección que oscila entre 1,2-1,4 del gasto energético basal. Sin embargo, en función de la gravedad y del estado evolutivo del paciente, los valores propuestos para los factores de corrección pueden infravalorar o sobrevalorar las necesidades calóricas.

Por tanto, un aporte calórico suficiente puede oscilar entre 20-25 kcal/kg/día en pacientes con relajación muscular, y entre 25-30 kcal/kg/día en pacientes sedados. Varios factores aconsejan reducir el aporte calórico, entre ellos la sedación un 20%, la analgesia con

derivados mórficos un 8%, la relajación muscular entre un 12-28%, el tratamiento con barbitúricos entre un 13-32% y la hipotermia o los bloqueadores beta un 5%<sup>21</sup> (III).

La **glutamina**, aminoácido esencial en situaciones de estrés. Su administración en forma de dipéptido por vía parenteral en pacientes traumáticos críticos, ha demostrado una reducción de las complicaciones infecciosas y la mortalidad (Ia). Su utilización en el TCE se ha visto limitada debido al riesgo teórico de que produzca un incremento de los valores intracerebrales de glutamato, lo que provocaría un aumento del daño neuronal, edema cerebral e incremento de la presión intracerebral. Dos estudios han concluido que el uso de glutamina intravenosa aumenta los valores de glutamato plasmático, sin modificación de los valores intracelulares de glutamina intracerebral (Ib).

Un estudio en enfermos neurocríticos con glutamina por vía enteral (IIa) demostró una reducción en la tasa de infección.

En definitiva, el uso de glutamina no ha demostrado ser perjudicial en el enfermo neurocrítico. Respecto al uso de suplementos de cinc y otros oligoelementos, no hay estudios concluyentes que demuestren una mejoría en las variables de evolución clínica y grado de recuperación cerebral en los pacientes neurocríticos <sup>(70-72)</sup>.

### **SEPSIS**

El soporte nutricional en la sepsis presenta unas importantísimas limitaciones en sus indicaciones y evaluación. Por un lado, la *Surviving Sepsis Campaign* no considera la nutrición especializada como apartado de recomendado cumplimiento pero, por otro lado, en todas las revisiones

realizadas por expertos se reclama la necesidad de dicho soporte nutricional.

Además, los estudios publicados referidos al soporte nutricional en pacientes con sepsis son muy escasos y habitualmente se extrapolan resultados de otras poblaciones de pacientes críticos o sometidos a otra agresión. Las conclusiones sobre el empleo de soporte nutricional especializado en la sepsis van habitualmente dirigidas a una mejoría de la estancia, de la función de órganos y de otros objetivos subrogados, y solamente se han publicado 3 trabajos donde se haya comunicado un descenso de la mortalidad.

Otra dificultad añadida es que la mayoría de estudios sobre nutrición y sepsis se ha realizado con mezclas de nutrientes, por lo que los resultados son de difícil adscripción a uno u otro sustrato. Por tanto, nos encontramos en un escenario donde hay una opinión común acerca de la necesidad de nutrir al paciente séptico, pero donde todavía no se han definido la calidad, la cantidad, ni la oportunidad en el tiempo del requerimiento de sustratos.

Sólo se ha publicado un estudio controlado sobre los efectos de dietas enriquecidas en farmaconutrientes "inmunomoduladores" (arginina,  $\omega$ -3, nucleótidos, antioxidantes) en pacientes sépticos en situación crítica. Sus resultados indican que la utilización de una dieta enriquecida se asocia con menor mortalidad en comparación con el uso de una dieta control (Ib).

En el estudio de Kieft et al, en un grupo de pacientes críticos de diversa etiología no se encontraron diferencias con respecto a mortalidad, complicaciones infecciosas, estancia en UCI y días de ventilación mecánica. Al analizar al subgrupo de pacientes con sepsis, éste era tan exiguo (30 enfermos) que no se pudo considerar un estudio de eficacia en él (Ib).

Los metaanálisis que se han publicado sobre los estudios que comparan dietas enriquecidas en farmaconutrientes con dietas no enriquecidas, no contemplan un análisis específico del grupo de pacientes sépticos, dada la escasez de estudios existente. No obstante, es conocida la controversia en los resultados y recomendaciones procedentes de los diferentes metaanálisis.

Heyland et al sugieren que el empleo de dietas enriquecidas en farmaconutrientes "inmunomoduladores" (DIM) puede asociarse con incremento en la mortalidad. Montejo et al, por el contrario, concluyen que hay evidencia suficiente para el empleo de DIM en pacientes críticos, considerando los efectos beneficiosos asociados a su utilización y la ausencia de efectos deletéreos. Marik y Zaloga, en el último metaanálisis publicado, llegan a la conclusión de que solamente en el grupo de pacientes con sepsis, shock séptico o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), el empleo de DIM se asoció a un descenso significativo de la mortalidad, de infecciones secundarias y de la estancia en UCI, pero siempre que dicha fórmula contuviera aceite de pescado.

Otras formulaciones enriquecidas en farmaconutrientes, inicialmente diseñadas para la lesión pulmonar aguda (LPA )/SDRA, han sido investigadas en pacientes sépticos. Un estudio multicéntrico en pacientes sometidos a ventilación mecánica con sepsis grave y shock séptico (Ib) mostró una disminución del 19,4% en el riesgo absoluto de mortalidad, mejoría de la oxigenación, más días libres de ventilación mecánica, disminución de la estancia en UCI y menor desarrollo de nuevas disfunciones orgánicas en el grupo que recibió la dieta estudio. Otro estudio multicéntrico más reciente (Ib) permitió apreciar una

reducción significativa de la estancia media en UCI sin afectar a la mortalidad ni a las complicaciones infecciosas en el análisis por intención de tratar. La controversia sobre el empleo de dietas enriquecidas en farmaconutrientes (en las 2 modalidades de arginina/ $\omega$ -3/antioxidantes o EPA/GLA/antioxidantes) en los pacientes sépticos persiste. No obstante, los resultados existentes no parecen ser suficientes para contraindicar el empleo de este tipo de dietas en los pacientes con sepsis grave. Por el contrario, su administración podría ir seguida de efectos beneficiosos.

Es sabido que la sepsis es un estado donde se produce un déficit de arginina y que la arginina se ha asociado a efectos beneficiosos para la sepsis, como aumento de los reactantes de fase aguda, génesis de óxido nítrico (NO) con capacidad antibacteriana, acción como neurotransmisor intestinal y como regulador de la microcirculación, producción de ornitina que favorece el crecimiento y diferenciación celulares, y actividad en la estimulación de insulina, además de la modulación de las señales celulares a partir de su metabolito, la agmatina. Pero el empleo de la arginina en la sepsis se encuentra cuestionado en la actualidad en diferentes guías de práctica clínica, al contrario de lo que sucede en otros grupos de pacientes críticos.

Ello se debe a los resultados expresados en el metaanálisis ya citado de Heyland et al sobre el empleo de formulaciones farmaconutrientes donde se incluía la arginina y donde los autores concluyeron que los resultados beneficiosos eran dependientes de la cantidad de arginina (un mayor aporte estaba asociado a una menor mortalidad) pero también de la población a la que iba dirigida, y por ello sugirieron que había una tendencia a una mayor mortalidad con el aporte de arginina en los pacientes críticos,

especialmente en los que presentaban shock séptico(IV).<sup>(73-78)</sup>

Pero para avivar la controversia, en un metaanálisis posterior los autores llegan a la conclusión de que la acción de DIM con arginina sobre la evolución de pacientes con sepsis o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) no se pudo evaluar con los estudios revisados en él (Ia). Por lo que respecta a los resultados con empleo de arginina sola en sepsis, el pequeño número de casos estudiados le confiere un bajo nivel de evidencia. Así, en 2 estudios del mismo grupo investigador, la suplementación con arginina intravenosa (i.v.) no presentó efecto adverso hemodinámico alguno, pero esos resultados no han pasado de comunicaciones y no han sido nunca publicados (III). Lorente et al, al administrar un bolo de 200 mg/kg de l-arginina en un grupo de 7 pacientes con shock séptico, apreciaron cambios inmediatos hemodinámicos por vasodilatación pulmonar y sistémica, aunque esos cambios fueron transitorios (III). El aumento de la síntesis de NO en la sepsis se basa en la constatación de la elevada concentración plasmática de sus productos de degradación, nitratos y nitritos (NOx). Pero existen discrepancias sobre las alteraciones reales in vivo en la génesis de NO y NOx. Por el momento, solamente hay un estudio que ha medido la producción in vivo de NO en pacientes con sepsis a través de su tasa de conversión en NOx, y en él se apreciaron tasas enlentecidas de síntesis fraccionadas de NOx en los pacientes sépticos (n = 6), mientras que la tasa absoluta era igual a la de los controles sanos (n = 10) (IIb).

Pero dado que la arginina es un aminoácido que está disminuido en la sepsis y que se considera que es necesario restaurar sus valores, se están estudiando nuevas vías para

restaurar dicho déficit con el aporte de citrulina.

Aunque no hay estudios en humanos que evalúen el efecto de la **glutamina** en los pacientes sépticos que reciben NP, sí hay evidencia suficiente para el uso rutinario de glutamina en el conjunto de pacientes críticos que reciben NP(Ib). Tras la agresión, la glutamina juega un importante papel en inducir mecanismos de protección celular a través, principalmente, del aumento en la producción de las *heat shock proteins*, ya que su expresión protege frente al daño celular y frente a mecanismos de isquemia/reperfusión (IIa), lo que le confiere un papel potencial para evitar la progresión a fracaso multiorgánico. Respecto a la glutamina por la ruta enteral, en el momento actual hay datos insuficientes para recomendarla en pacientes sépticos así como para recomendar su uso i.v., como suplemento, cuando el paciente está recibiendo NE.

En un estudio prospectivo aleatorizado y controlado que incluyó a 55 pacientes sépticos y donde se comparaba la administración de una dieta enteral enriquecida con glutamina y antioxidantes con una dieta enteral estándar, el grupo intervención presentó mejoría en los parámetros de disfunción multiorgánica respecto al grupo control (Ib), aunque estos resultados son, no obstante, cuestionables ya que el grupo intervención recibió de forma significativa mayor aporte proteico, lo que podría haber influido en los resultados.<sup>(79-81)</sup>

### **PACIENTE CARDÍACO**

La malnutrición está presente en el 50% de los pacientes con fallo cardíaco congestivo crónico. La insuficiencia cardíaca se acompaña de cambios neurohormonales e inmunológicos que contribuyen a un estado hipercatabólico, con malabsorción intestinal inducida por

diferentes factores. El paciente con patología cardíaca puede presentar 2 tipos diferentes de desnutrición: la caquexia cardíaca clásica, que aparece en las situaciones de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) crónica, y una forma de malnutrición secundaria a complicaciones de la cirugía cardíaca o de cualquier cirugía mayor realizada en pacientes con cardiopatía.

La incidencia de caquexia cardíaca ha sido estimada entre un 12-15% de los pacientes en insuficiencia cardíaca grados II-III de la NYHA. Esta incidencia se incrementa hasta un 10% por año si el grado de insuficiencia cardíaca es III-IV (IV). En estudios experimentales se ha demostrado que su administración, tras una isquemia miocárdica, induce una recuperación más precoz del miocardio, mejorando el gasto cardíaco y restaurando la ratio ATP /ADP. Se ha demostrado que la glutamina aumenta la síntesis de *heat shock protein* y que es la mayor fuente de energía para el miocito, vía conversión a glutamato, protegiendo además a la célula miocárdica de la isquemia en situaciones críticas (IV).<sup>(82,83)</sup>

### **INSUFICIENCIA HEPÁTICA**

Los pacientes con insuficiencia hepática presentan una elevada prevalencia de malnutrición. Ésta se encuentra relacionada, entre otros factores, con las alteraciones del metabolismo derivadas de la enfermedad hepática, la disminución en la ingesta de nutrientes y las alteraciones en la función digestiva.

De modo general, en los pacientes con insuficiencia hepática, el soporte metabólico-nutricional debe tener como objetivo el aporte adecuado de los requerimientos contribuyendo, al mismo tiempo, a la recuperación de los pacientes mediante el control o la reversión de las alteraciones metabólicas apreciadas. En los

pacientes críticos que presentan insuficiencia hepática, los conocimientos actuales indican que ésta no parece ser un factor fundamental a la hora de considerar la pauta nutricional. Como en otros pacientes críticos, la vía de aporte de nutrientes debe ser la enteral, siempre que ello sea posible. La composición de la fórmula nutricional debe estar adaptada a la situación de estrés metabólico.

A pesar de la base fisiopatológica, clásicamente descrita por algunos autores, que considera al desbalance de aminoácidos un factor desencadenante y mantenedor de la encefalopatía, no hay datos suficientes para recomendar el empleo de soluciones “específicas” (enriquecidas en aminoácidos ramificados y pobres en aminoácidos aromáticos) como parte del soporte nutricional en los pacientes con insuficiencia hepática aguda.

En los pacientes sometidos a trasplante hepático, el aporte de nutrientes debería iniciarse de manera precoz en el postoperatorio mediante una vía de acceso transpilórica. La prevención de las alteraciones hepáticas asociadas al soporte nutricional debe ser también considerada en diferentes situaciones clínicas.

## **CONCLUSIÓN**

Actualmente hay evidencia suficiente para el uso rutinario de glutamina en el paciente crítico (IV), (Ib), (Ib), en el que se comporta como un aminoácido condicionalmente esencial. En NP se recomienda 0,3-0,5 g/kg/día en forma de dipéptidos de glutamina-alanina, que son más estables y solubles. Su aporte en NE también ha demostrado una reducción en la morbilidad e incluso en la mortalidad en pacientes quemados y traumatizados (Ia), aunque no se ha demostrado todavía en grupos heterogéneos de pacientes críticos. Se ha constatado un mejor control en el

metabolismo de la glucemia en los enfermos que reciben glutamina por vía parenteral, ya que contribuiría a disminuir la resistencia a la insulina (IIa).

Pese a ser aspectos referidos a los cimientos del soporte nutricional, todavía no se ha podido responder con grado máximo de evidencia a la mayoría de las cuestiones que plantea y, además, probablemente no puedan realizarse estudios prospectivos y aleatorizados en el futuro que den respuesta a estas cuestiones, por invadir aspectos incompatibles con la buena práctica clínica. Pese a todo ello, hoy día el soporte nutricional de los pacientes críticos, con incapacidad para recibir de forma voluntaria todos los requerimientos nutricionales necesarios, es un punto indiscutible del tratamiento y cuidado que necesitan los pacientes críticos para afrontar con éxito la enfermedad.

**BIBLIOGRAFÍA.**

1. Fürst, P. *New parenteral substrates in clinical nutrition. Part I. Introduction. New substrates in protein nutrition.* Eur J Clin Nutr (1994); 48:607-16
2. Wilmore, D.W. *Catabolic illness. Strategies por enhancing recovery.* NEngl J med (1991); 325: 695-702
3. Fürst, P. and P. Stehle *Glutamine and glutamine-containing dipeptides. Metabolic and therapeutic aspects of amino acids in clinical nutrition.* L.A.Cynober. Boca Raton, Crc Press (2004):613-631
4. Bergstrom, J., P.Furst., L.O. Noree and E. Vinnars *Intracellular free amino acid concentratrion in human muscle tissue* J. Appl Physiol (1974); 36:693-7
5. Meister A. *Metabolism of glutamine.* Physiol. Rev. (1956); 36:103-127
6. Parry-Billings, J., J.Evans, P.C. Calder and E.A. Newsholme *Does glutamine contribute to immunosuppression after major burns?* Lancet (1990); 336:523-5.
7. Roth E., Oehler R., Manhart, Exner, Wessner, Strasser and Spittler. *Regulative potential of glutamine-relation to glutathione metabolism* Nutrition(2002); 18:217-21
8. Jian Sz.M., J.D. cao, X. G. Zhu, W.X. Zhao, J. C. Yu, E. L. Ma, X.R. Wang, M.W. Zhu, H. Shu and Y. W. Liu *The impact of alanyl-glutamine on clinical safety, nitrogen balance, iintestinal permeability, and clinical outcome in postoperative patients: a randomized, double-blind, controlled study of 120* JPEN 23 (suppl) (1999); S62-6
9. Borel, M.J., P.E. Williams, K. Jabbour, D. Levenhagen, E. Kaizer and P. J. Flakoll. *Parenteral glutamine infusion alters insulin-mediated glucose metabolism.* JPEN J. Parenter Enteral Nutr (1998);22(5): 280-5
10. Coeffier, M. and P. Déchelotte . *Parenteral glutamine in critically ill patients: effects on complication rate and glucose homeostasis .* Clin Nutr Suppl (2004); Vol 1, Issue 1.
11. Amores- Sanchez MI, Medina MA. *Glutamine as a precursor of gluthation and oxidative stress.* Mol Genet Metab 1999; 67:100-105
12. Mathews, D.E., Battezzati and P Fürst. *Alanyl-glutamine kinetics in humans.* Clin Nutr (1993); 12:57-58
13. Lochs H., Hubl W., Gasic S., Rothe E., Morse E.L. and Adibi S. *Glycylglutamine:metabolism and effects on organ balances of amno acids in postabsorptive and starved subjects.* Am J Physiol (1992); 262:E155-60
14. Weingartmann G., Fridrich, Mauritz W., Gotzinger P., Mittlbock, Germann, Karner and Roth. *Safety and efficacy of increasing dosages of glycyl-glutamine for total parenteral nutrition in polytrauma patients.* Wien Klin Wochenschr (1996); 108:683-8.
15. Tjäder I., rooyackers O., Forsberg A.M., Vesali R. F., Garlick P.J and Wernerman J. *Effects on skeletal muscle of intravenous glutamine supplementation to ICU patients.*



- Intensive Care Medicine (2004); 30:266-75
16. Fürst P. *New developments in glutamine delivery.* J Nutr (2001); 131(9 Suppl): 2562S-8S.
  17. Wischmeyer PE, Kahana MD, Wolfson R, et al. *Glutamine induced heat shock protein and protect against endotoxic shock in the rat* J Appl Physiol 2001; 90:2403-2410
  18. Fuentes-Orozco C, Cervantes-Guevara G, Muciño-Hernández I., et al. *L-alanyl-L-glutamine supplemented parenteral nutrition decreases infectious morbidity rate in patients with severe acute pancreatitis.* JPEN J Parenter Enteral Nutr 2008; 32:492-494.
  19. Opara EC, Petro A, Tevrizian A. et al. *L-glutamine supplementation of high fat diet reduces body weight and attenuates hyperglucemia and hyperinsulinemia in c57bl/6j mice.* J Nutr 1996; 126:273-279
  20. Goeters C, Wenn A, Merte N et al. *Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients.* Crit Care Med 2001; 20:2032-2037
  21. Déchelotte P., Hasselmann M, Cynober L., et al. *L-alanyl-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; 34:598-604
  22. Grau T, Bonet A, Miñambres E, et al. *The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients.* Crit Care Med 2011; 1263-1268.
  23. Wilmore D. *Why should a single nutrient reduce mortality?* Crit Care Med 2002; 30:2153-4
  24. Coeffier M., Mario R, Ducrotte P and Déchelotte P. *Modulating effect of glutamine on IL-1beta-induced cytokine production by human gut.* Clin Nutr 2003; 22:407-13
  25. Morlion B, Torwesten E, Kuhn et al. *Cysteinyl-leukotriene generation as a biomarker for survival in the critically ill.* Crit care Med 2000; 28:3655-58
  26. Novak F, Heyland A, Avenell et al. *Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence.* Crit care Med 2002;20:2022-9
  27. Ferda Cetinbas, Birgul Yelken , Zafer Gulba *Role of glutamine administration on cellular immunity after total parenteral nutrition enriched with glutamine in patients with systemic inflammatory response syndrome.* Journal of Critical Care (2010)25, 661.e1–661.e6
  28. Kenneth A. Kudsk. *Immunonutrition in surgery and critical care* Annu. Rev. Nutr. 2006. 26:463–79
  29. Vege SS, Gardner TB, Chari ST, Munukuti P, Pearson RK, Clain JE, et al. *Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include*

- “moderately severe acute pancreatitis”. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:710-5.
30. Maraví E, Jiménez Urrea I, Gener J, Zubia F, Pérez M, Casas JD, et al. *Recomendaciones de la 7.ª conferencia de consenso de la SEMICYUC. Pancreatitis aguda grave en medicina intensiva. Med Intensiva.* 2005;29:279-304.
  31. Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV. *A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. Dig Surg.* 2006;23:336-44.
  32. Gupta R, Patel K, Calder PC, Yaqoob P, Primrose JN, Johnson CD. *A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II > or =6). Pancreatology.* 2003;3:406-13.
  33. Windsor AC, Kanwar S, Li AG, Barnes E, Guthrie JA, Spark JI, et al. *Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. Gut.* 1998;42:431-5.
  34. Besselink MG, Van Santvoort HC, Renooij W, De Smet MB, Boermeester MA, Fischer K, et al. *Intestinal barrier dysfunction in a randomized trial of a specific probiotic composition in acute pancreatitis. Ann Surg.* 2009;250:712-9.
  35. Casas M, Mora J, Fort E, Aracil C, Busquets D, Galter S, et al. *Total enteral nutrition vs total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis. Rev Esp Enferm Dig.* 2007;99:264-9.
  36. Petrov MS, Van Santvoort HC, Besselink MG, Van der Heijden GJ, Windsor JA, Gooszen HG. *Enteral nutrition and the risk of mortality and infections complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. Arch Surg.* 2008;143:1111-7.
  37. McClave SA, Chang WK, Dhaliwal R, Heyland DK. *Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature. JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006;30:143-56.
  38. Al-Omran M, AlBalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. *Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev.* 2010;20:CD002837.
  39. Gianotti L, Meier R, Lobo DN, Bassi C, Dejong CH, Ockenga J, et al. *ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: pancreas. Clin Nutr.* 2009;28:428-35.
  40. Sahin H, Mercanligil SM, Inanç N, Ok E. *Effects of glutamine enriched total parenteral nutrition on acute pancreatitis. Eur J Clin Nutr.* 2007;61:1429-34.
  41. Xue P, Deng LH, Xia Q, Zhang ZD, Hu WM, Yang XN, et al. *Impact of alanyl-glutamine dipeptide on severe acute pancreatitis in early stage. World J Gastroenterol.* 2008;14:474-8.
  42. Virlos IT, Mason J, Schofield D, McCloy RF, Eddleston JM, Siriwardena AK. *Intravenous n-acetylcysteine, ascorbic acid and selenium-based anti-oxidant therapy in severe acute pancreatitis. Scand J Gastroenterol.* 2003;38:1262-7.

43. Du WD, Yuan ZR, Sun J, Tang JX, Cheng AQ, Shen DM, et al. *Therapeutic efficacy of high-dose vitamin C on a acute pancreatitis and its potential mechanisms.* World J Gastroenterol. 2003;9:2565-9.
44. Braga M, Gianotti L, Gentilini S, Liotta S, Di Carlo V. *Feeding the gut early after digestive surgery: results of a nine years experience.* Clin Nutr. 2002;21:59-65.
45. Hammarqvist F, Wernerman J, Ali R, Von der Decken A, Vinnars E. *Addition of glutamine to total parenteral nutrition after elective abdominal surgery spares free glutamine in muscle, counteracts the fall in muscle protein synthesis, and improves nitrogen balance.* Ann Surg. 1989;209:455-61.
46. Zheng YM, Li F, Zhang MM, Wu XT. *Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery; a meta-analysis of randomized controlled trials.* World J Gastroenterol. 2006;12: 7537-41.
47. Estívariz CF, Griffith DP, Luo M, Szeszycki EE, Bazagan N, Dave N, et al. *Efficacy of parenteral nutrition supplemented with glutamine dipeptide to decrease hospital infections in critically ill surgical patients.* JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2008;32:389-402.
48. Oguz M, Kerem M, Bedirli A, Montes BB, Sakrak O, Salman B, et al. *L-alanin-L-glutamine supplementation improves the outcome after colorectal surgery for cancer.* Colorectal Dis. 2007;9:515-20.
49. Kumar S, Kumar R, Sharma SB, Jain BK. *Effect of oral glutamine administration on oxidative stress, morbidity and mortality in critically ill surgical patients.* Indian J Gastroenterol. 2007;26:70-3.
50. Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O. *Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials.* Ann Surg. 1999;229:467-77.
51. Montejo JC, Zarazaga A, López-Martínez J, Urrutia G, Roque M, Blesa AL, et al. *Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement.* Clin Nutr. 2003;22:221-33.
52. Farreras N, Artigas V, Cardona D, Rius X, Trias M, González JA. *Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer.* Clin Nutr. 2005;24:55-65.
53. Bakalar B, Duska F, Pacht J, Fric M, Otahal M, Pazout J, et al. *Parenterally administered dipeptide alanyl-glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple-trauma patients.* Crit Care Med. 2006;34:381-6.
54. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al; NICE-SUGAR Study Investigators. *Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients.* N Engl J Med. 2009;360:1283-97.
55. Griesdale DE, De Souza R, Van Dam R, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. *Intensive insuline therapy and mortality among critically ill patients. A meta-analysis including NICESUGAR study data.* CMAJ. 2009;180:821-7.
56. Marik PE, Preiser JC. *Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis.* Chest. 2010;137:544-51.

56. Krinsley JS. *Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients.* Crit Care Med. 2008;36:3008-13.
57. Anderson PM, Ramsay NK, Shu XO, Rydholm N, Rogosheske J, Nicklow R, et al. *Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation.* Bone Marrow Transplant. 1998;22:339-44.
58. Schloerb PR, Skikne BS. *Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: a randomized, double-blind study.* JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1999;23:117-22.
59. Coghlin Dickson TM, Wong RM, Offrin RS, Shizuru JA, Johnston LJ, Hu WW, et al. *Effect of oral glutamine supplementation during bone marrow transplantation.* JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2000;24:61-6.
60. Brown SA, Goringe A, Fegan C, Davies SV, Giddings J, Whittaker JA, et al. *Parenteral glutamine protects hepatic function during bone marrow transplantation.* Bone Marrow Transplant. 1998;22:281-4.
61. Goringe AP, Brown S, Callaghan U, Rees J, Jebb S, Elia M, et al. *Glutamine and vitamin E in the treatment of hepatic veno-occlusive disease following high-dose chemotherapy.* Bone Marrow Transplant. 1998;21:829-32.
62. Gómez Candela C, Castillo R, De Cos AI, Iglesias C, Martín MC, Aguado MJ, et al. *Effects of parenteral glutamine in patients submitted to bone marrow transplantation.* Nutr Hosp. 2006;21:13-21.
63. Wilmore DW, Schloerb PR, Ziegler TR. *Glutamine in the support of patients following bone marrow transplantation.* Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 1999;2:323-7.
64. Da Gama Torres HO, Vilela EG, Da Cunha AS, Goulart EM, Souza MH, Aguirre AC, et al. *Efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition on short-term survival following allo-SCT: a randomized study.* Bone Marrow Transplant. 2008;41:1021-7.
65. Pytlík R, Benes P, Patorková M, Chocenská E, Gregora E, Procházka B, et al. *Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study.* Bone Marrow Transplant. 2002;30:953-61.
66. Zhou YP, Jiang ZM, Sun YH, Wan XR, Ma EL, Wilmore D. *The effect of supplemental enteral glutamine on plasma levels, gut function, and outcome in severe burns: a randomized, doubleblind, controlled clinical trial.* JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2003;27:241-5.
67. Berger MM, Baines M, Raffoul W, Benathan M, Chiolero RL, Reeves C, et al. *Trace elements supplementation after major burns modulates antioxidant status and clinical course by way of increase tissue trace element concentrations.* Am J Clin Nutr. 2007;85:1293-300.
68. Kudsk KA, Minard G, Croce MA, Brown RO, Lowrey TS, Pritchard FE, et al. *A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. An immune-enhancing diet reduces septic complications.* Ann Surg. 1996;224:531-40.
69. Griffiths RD, Allen KD, Andrews FJ, Jones C. *Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: influence of glutamine-*

- supplemented parenteral nutrition on acquired infection.* Nutrition. 2002;18:546-52.
70. Berg A, Bellander BM, Wanecek M, Gamrin L, Elving A, Rooyackers O, et al. *Intravenous glutamine supplementation to head trauma patients leaves cerebral glutamate concentration unaffected.* Intensive Care Med. 2006;32:1741-6.
71. Berg A, Bellander BM, Wanecek M, Norberg A, Ungerstedt U, Rooyackers O, et al. *The pattern of amino acid exchange across the brain is unaffected by intravenous glutamine supplementation in head trauma patients.* Clin Nutr. 2008;27:816-21.
72. Falcão de Arruda IS, De Aguilar-Nascimento JE. *Benefits of early enteral nutrition with glutamine and probiotics in brain injury patients.* Clin Sci (Lond). 2004;106:287-92.
73. Bertolini G, Lapichino G, Radrizzani D, Facchini R, Simini B, Bruzzone P, et al. *Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial.* Intensive Care Med. 2003;29:834-40.
74. Kieft H, Roos AN, Van Drunen JD, Bindels AJ, Bindels JG, Hofman Z. *Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population.* Intensive Care Med. 2005;31:524-32.
75. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner UI. *Should immunonutrition become routine in critically ill patients: a systematic review of the evidence.* JAMA. 2001;286:944-53.
76. Montejo JC, Zarazaga A, López-Martínez J, Urrutia G, Roqué M, Blesa AL, et al; Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. *Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement.* Clin Nutr. 2003;22:221-33.
77. Marik PE, Zaloga GP. *Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature.* Intensive Care Med. 2008;34:1980-90.
78. Grau Carmona T, Morán García V, García de Lorenzo A, Heras de la Calle G, Quesada Bellver B, López Martínez J, et al. *Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gammalinolenic acid and antioxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients.* Clin Nutr. 2011. Epub 2011 Apr 5.
79. Grau T, Bonet A, Miñambres E, Piñeiro L, Irlles JA, Robles A, et al; the Metabolism, Nutrition Working Group, SEMICYUC, Spain. *The effect of l-alanyl-l-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients.* Crit Care Med. 2011;39:1263-8.
80. Ziegler TR, Ogden LG, Singleton KD, Luo M, Fernández-Estívariz C, Griffith DP, et al. *Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients.* Intensive Care Med. 2005;31:1079-86.
81. Beale RJ, Sherry T, Lei K, Campbell-Stephen L, McCook J, Smith J, et al *Early enteral supplementation with key pharmacconutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial.* Crit Care Med. 2008;36:131-44

82. Khogali SE, Pringle SD, Weryk BK, Rennie MJ. *Is glutamine beneficial in ischemic heart disease?* Nutrition. 2002;18:123-26.
83. Kelly D, Wischmeyer PE. *Role of L-glutamine in critical illness: new insights.* Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2003;6:217-22.