

Hospital “Dr. Juan Tanca Marengo”. Guayaquil. Provincia Guayas. República del Ecuador

SOBRE LAS PROPIEDADES Y LOS USOS DE LA GLUTAMINA EN LA CITORREDUCCIÓN TUMORAL

María Belén Andrade Hernández¹, Marcela Alejandra Chaug Solórzano¹, Francisco Xavier Andino Rodríguez², Dolores Rodríguez Veintimilla^{3¶}.

RESUMEN

La glutamina (Gln) participa en numerosas funciones biológicas que recorren desde el mantenimiento de la homeostasis del nitrógeno (N) corporal hasta la inmunocompetencia y la respuesta a la agresión. La Gln ha sido reconocida como el aminoácido condicionalmente esencial más abundante de la economía. Las concentraciones séricas de Gln se depletan rápidamente durante la agresión, la injuria y la sepsis. La célula cancerosa actúa como una trampa de N, y le disputa a la célula sana la disponibilidad y el acceso a nutrientes, la Gln entre ellos. La depleción tisular de Gln pudiera afectar la efectividad de las distintas modalidades de la citorreducción tumoral (CRT). Se ha propuesto la suplementación exógena de Gln para paliar las concentraciones tisulares disminuidas del aminoácido, restablecer las funciones biológicas afectadas, y asegurar la efectividad de los esquemas citorreductores. La suplementación exógena de Gln también podría servir para promover el arraigo y la proliferación de las subpoblaciones leucocitarias de neutrófilos tras el trasplante de médula ósea (TMO). Una tercera aplicación de la suplementación exógena con Gln sería la paliación de la mucositis, la diarrea, y otros efectos colaterales de la CRT. Se podrían beneficiar de la suplementación exógena con Gln aquellos enfermos en los que se anticiparía la interrupción de la CRT debido a la pérdida experimentada de peso, la reducción de la masa magra corporal, y el riesgo incrementado de infección y sepsis. Las indicaciones de la suplementación exógena con Gln deben extenderse a las necesarias consideraciones econométricas sobre la inclusión de esta modalidad de apoyo nutricional en la CRT. **Andrade Hernández MB, Chaug Solórzano MA, Andino Rodríguez FX, Rodríguez Veintimilla D.** Sobre las propiedades y los usos de la glutamina en la citorreducción tumoral. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2017;27(2):430-464. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Palabras clave: *Glutamina / Citorreducción tumoral / Cáncer / Cirugía / Trasplante de médula ósea / Quimioterapia / Radioterapia.*

¹ Licenciada en Nutrición. ² Médico, Especialista de Primer Grado en Neurología. Máster En Epidemiología con mención en la atención del VIH/Sida. ³ Médico.

[¶]Departamento de Nutrición. Clínica Hospital Oncológico SOLCA Sociedad de Lucha Contra el Cáncer. Guayaquil. Ecuador.

Recibido: 15 de Octubre del 2017. Aceptado: 30 de Noviembre del 2017.

María Belén Andrade Hernández. Servicio de Nutrición. Hospital “Juan Tanca Marengo”. Guayaquil. Ecuador.

Correo electrónico: mabeandrade28@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las propiedades biológicas de la glutamina (Gln) como inmunonutriente constituyen objeto de intensa investigación y debate. La Gln ha sido reconocida como un aminoácido indispensable en situaciones de trauma, agresión, injuria y sepsis,¹⁻² y constituye el sustrato energético de preferencia en aquellas subpoblaciones celulares con rápida multiplicación y proliferación como las involucradas en la respuesta inmune, la defensa contra la agresión, y los procesos tisulares de reparación y cicatrización.

La depleción de las concentraciones séricas de Gln podría trasladarse a estados de inmunodepresión e inmunosupresión con riesgo elevado de infección, por un lado; y dehiscencia de suturas y fallas cicatriciales, por el otro.³⁻⁵ Luego, la repleción de las cantidades circulantes de Gln podría conducir a una superior competencia del sistema inmune, un riesgo menor de infección, y una mejor cicatrización.⁶⁻⁷ Siguiendo esta línea de razonamiento, las acciones biológicas de la Gln podrían traducirse en un menor uso de antibióticos, un acortamiento de la estadía hospitalaria, y costos disminuidos de las prestaciones médico-quirúrgicas.⁸⁻⁹ Dadas las premisas expuestas anteriormente, se ha acumulado toda una vasta literatura sobre las aplicaciones de las soluciones de nutrientes contentivas de Gln en distintos escenarios clínico-quirúrgicos, tales como la cirugía de las vías digestivas,¹⁰ las fístulas intestinales,¹¹ el trasplante de órganos,¹² la falla orgánica,¹³ y la ventilación mecánica.¹⁴

La citorreducción tumoral es otra de las áreas de aplicación de las soluciones contentivas de Gln. La suplementación con Gln por una u otra vía podría asegurar el éxito de la citorreducción quirúrgica, así como el completamiento de los esquemas no quirúrgicos que se empleen como tratamiento complementario | alternativo.¹⁵⁻¹⁶

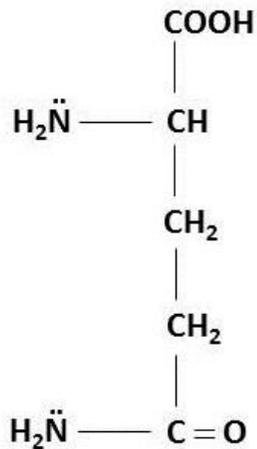
En este punto de la exposición se debe dejar dicho que las soluciones contentivas de Gln pudieran ser económicamente onerosas,¹⁷ y en consecuencia, no disponibles para todos los pacientes sujetos a citorreducción tumoral. Por otro lado, las evidencias a favor de la efectividad de la Gln como inmunonutriente en la citorreducción tumoral chocan (y obliteran) otros reportes sobre la ausencia de beneficios claros y tangibles de esta práctica de apoyo nutricional.¹⁸⁻²⁰

En virtud de todo lo anteriormente dicho, se ha pretendido exponer en este ensayo el estado del arte de la suplementación con Gln como práctica integrada dentro de las distintas modalidades de citorreducción tumoral. La exposición también se extendió a los usos y beneficios de la suplementación con Gln en el trasplante de médula ósea (TMO).

Sobre las propiedades químicas de la glutamina

La Gln es un aminoácido de 5 átomos de carbono que contiene un grupo amino en el carbono terminal de su estructura química.²¹ La Gln encabeza una familia de aminoácidos estructural- y funcional-mente relacionados, y dentro de la cual se encuentran el ácido glutámico, la asparagina, el ácido aspártico, la ornitina y lisina.²¹ De esta manera, la Gln puede interconvertirse con los otros aminoácidos de la familia mediante reacciones enzimáticas especificadas de intercambio de grupos amino.²² Se ha de reconocer en este instante que la Gln interviene en las vías anapleróticas que aseguran la continuidad de las rutas metabólicas de obtención de energía centradas en el ciclo de Krebs, y que su descomposición rinde sucesivamente ácido glutámico y ácido α -cetoglutárico: éste último un metabolito de encrucijada del propio ciclo.²³⁻²⁴

Figura 1. Estructura química de la glutamina. Se presenta la forma eléctricamente neutra de la molécula.



La síntesis de Gln ocurre gracias a la actividad de la sintetasa de glutamina y la presencia de ácido glutámico y amonio como precursores.²⁵ La sintetasa de glutamina se expresa máximamente en el músculo esquelético, pero también (aunque en menor grado) en el tejido pulmonar.²⁶⁻²⁷ La aparición de Gln es contrarregulada por la enzima glutaminasa.²⁸ La glutaminasa hidroliza el sustrato para originar amonio y ácido glutámico, reacción que es esencial en el mantenimiento del balance de nitrógeno.²⁸ La desaminación de la Gln ocurre en el intestino, el bazo, las células inmunitarias y los riñones.²⁸

La glutamina como sustrato energético

La Gln es ávidamente utilizada como fuente simultánea de nitrógeno y carbono por varios sistemas biológicos involucrados en la homeostasis del medio interno y la

respuesta a la agresión. Se hace notar que, en unión de la alanina, la Gln transporta más de la mitad del nitrógeno circulante en la sangre.²⁹⁻³⁰ De esta manera, la Gln se convierte en un aminoácido semiesencial en situaciones de estrés metabólico, cuando los depósitos corporales se depletan rápidamente ante las demandas incrementadas.³¹ En estos tejidos, la Gln provee a estos sistemas con el ácido α -cetoglutárico: un α -cetoácido resultante de reacciones tanto de transaminación como de desaminación.³²

La Gln es el sustrato preferencial de los enterocitos y los colonocitos.³³⁻³⁵ Los enterocitos muestran una importante actividad glutaminasa, y el consumo de Gln en las partes altas del intestino delgado es muy elevado. De hecho, el intestino delgado consume el 25% del flujo sistémico de la Gln.

El hígado es un importante consumidor de Gln, pero la capacidad del órgano para utilizar este aminoácido suele depender de las situaciones de acidosis sistémica y/o hiperamonemia.³⁶ No parece que el hígado contribuya en medida alguna al *pool* corporal de Gln.

La Gln también es el sustrato preferencia de los linfocitos y macrófagos,³⁷⁻³⁸ sobre todo durante las etapas iniciales de la proliferación linfocitaria disparada por la agresión. Igualmente, la Gln sirve de sustrato energético a los fibroblastos:³⁹⁻⁴⁰ las células precursoras de los fibrocitos que se han especializado en la producción y deposición de colágeno.

Los linfocitos requieren de cantidades incrementadas de la Gln para la proliferación y maduración, la expresión de la secreción de citoquinas, y para su propia supervivencia dentro de un ambiente inflamatorio.⁴¹ En los linfocitos, la Gln sirve como donante de nitrógeno para la síntesis de nucleótidos y NAD⁺. La Gln también es utilizada como sustrato de intercambio para permitir el ingreso al interior de las células inmunocompetentes de aminoácidos

esenciales como la leucina y la arginina gracias al sistema regulado por la proteína mTOR (por “proteína diana de la acción de la rapamicina”). La proteína mTOR activa el crecimiento celular e interviene en la diferenciación de células T en fases específicas. Para el ejercicio de estas funciones, la Gln requiere de la presencia del transportador ASCT2.

A diferencia de los linfocitos, los macrófagos utilizan la Gln para la producción de ATP como fuente principal de energía durante la fagocitosis. La Gln interviene en la elaboración de sustancias tóxicas para los microorganismos como el óxido nítrico.⁴² El óxido nítrico (NO) se deriva de la arginina. En las situaciones de estrés metabólico los niveles plasmáticos de arginina se encuentran disminuidos, y la Gln se utiliza entonces como precursor de la síntesis endógena de la arginina.

Un punto clave en la actividad antimicrobiana de los neutrófilos es la producción de especies reactivas de oxígeno (EROs), la cual depende de la disponibilidad de Gln para la obtención de NADPH⁺, que es un sustrato indispensable en las vías metabólicas de síntesis de EROs. Para poder sobrevivir dentro de un ambiente inflamatorio, los neutrófilos emplean Gln en la producción de EROs con propiedades antimicrobianas.

Sobre las acciones biológicas de la glutamina

La Gln es el aminoácido no esencial más abundante en el plasma y los tejidos de la economía. En la sangre, la Gln puede alcanzar concentraciones de entre 0.6 – 0.9 mmol.L⁻¹. El líquido extracelular solo contiene un 2% de Gln. En contraste, la Gln alcanza el 60% de la composición del músculo esquelético.⁴⁴

La Gln interviene en numerosos procesos celulares.⁴⁵ La Figura 2 reseña algunos de ellos. La glutamina, junto a la

alanina, transporta la mayor parte del nitrógeno corporal.⁴⁶ Así, la Gln actúa como un transportador de nitrógeno, y previene a la economía de las fluctuaciones que pueden ocurrir en los niveles séricos (y la disponibilidad) de iones amonio que se requieren en numerosos procesos celulares (síntesis de urea incluida).⁴⁷ De hecho, la Gln es la molécula precursora de la ornitina y la citrulina:⁴⁸⁻⁴⁹ metabolitos intermedios del ciclo de la urea que se asienta en el hígado.

La Gln puede actuar como precursor de la arginina vía estimulación de la producción hepática de citrulina y alanina. Por esta razón, la Gln puede desempeñarse como un transportador no tóxico de nitrógeno, a la vez que como un precursor de la gluconeogénesis hepática^{29,50} y la amoniogénesis renal.⁵¹

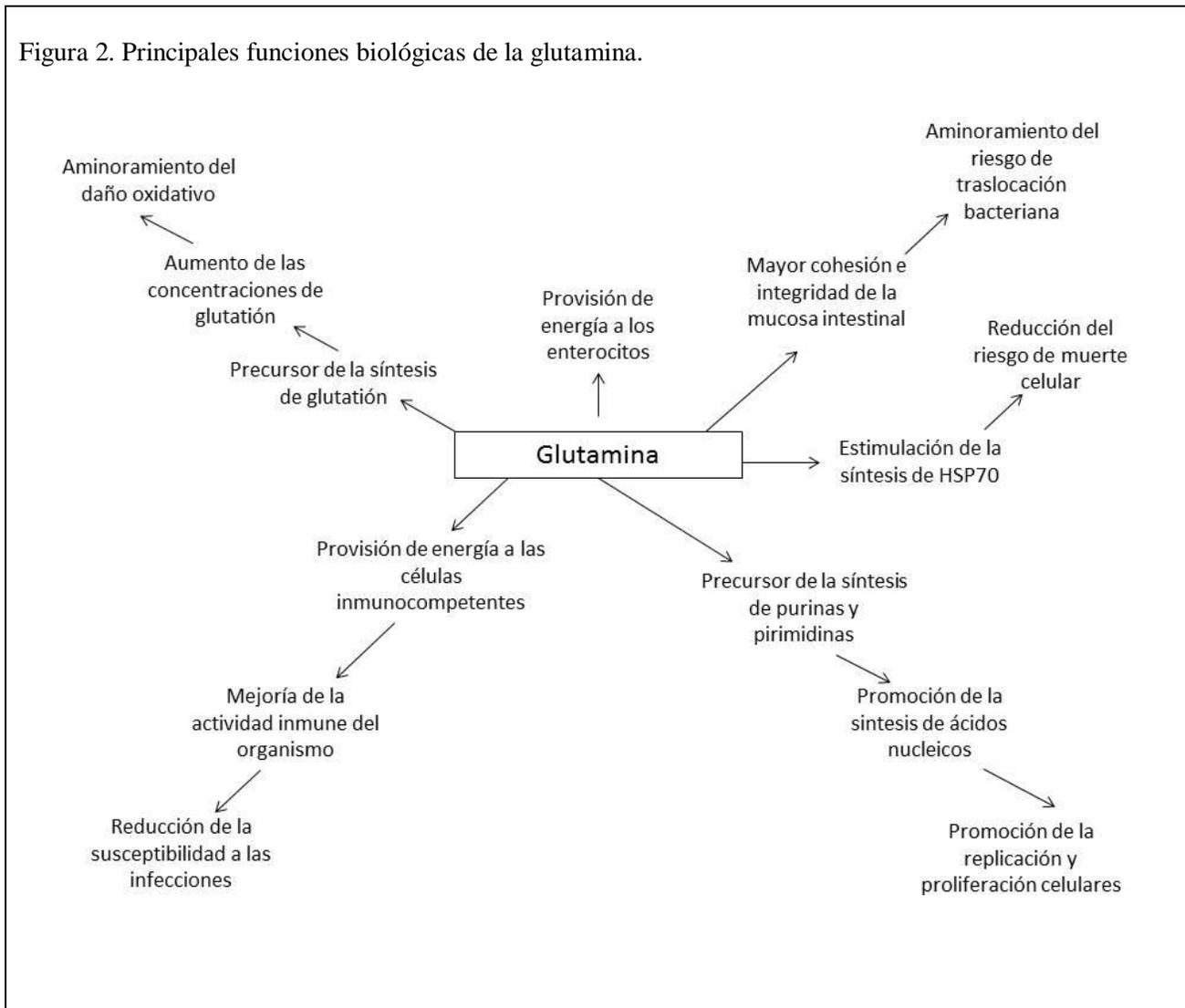
La Gln actúa también como precursor de neurotransmisores tanto excitatorios de la actividad neuronal (como el ácido glutámico) como inhibitorios (el ácido gamma-hidroxi-butírico).⁵²⁻⁵³ La Gln participa igualmente en la síntesis de la prolina:⁵⁴ molécula esencial para la aparición del colágeno. Asimismo, la Gln interviene en la síntesis de nucleótidos al actuar como molécula precursora de las purinas y las pirimidinas,⁵⁵⁻⁵⁶ y participa del metabolismo y la síntesis del ácido fólico:⁵⁷ coenzima determinante en la eritropoiesis medular.

La Gln también protege a células y tejidos de la agresión mediante la síntesis incrementada de las proteínas HSP (del inglés “*heat-shock proteins*”).⁵⁸ Los niveles intracelulares elevados de la proteína HSP70 promueven la aminación del daño tisular, retrasan la apoptosis, y estimulan y sostienen la reparación y la cicatrización tisulares.⁵⁹ La Gln es la precursora del glutatión:⁶⁰ importante integrante del sistema de protección antioxidante de la glutatión-reductasa, y por lo tanto, interviene en la remoción de las EROs y los radicales libres, a la vez que protege a la célula de los daños

que los mismos puedan ocasionar.⁶¹ La Gln es un importante regulador del metabolismo del óxido nítrico:⁶² efector de la contracción de la musculatura lisa.⁶³

La Gln ayuda a mantener la integridad de la barrera intestinal al sostener las uniones intercelulares,⁶⁵ y contribuye a la formación de la capa protectora de mucina

Figura 2. Principales funciones biológicas de la glutamina.



La Gln interviene en el metabolismo ácido-base como sustrato de la síntesis renal de amoníaco.⁵⁰ En situaciones de acidosis, el riñón capta cantidades ingentes de Gln para producir iones amonio que luego libera a la circulación en unión de ácidos orgánicos para restaurar el pH del organismo a la neutralidad biológica.⁶⁴

que recubre la mucosa intestinal al promover la síntesis de aminoazúcares como la N-acetil-glucosamina y la N-acetil-galactosamina.⁶⁶

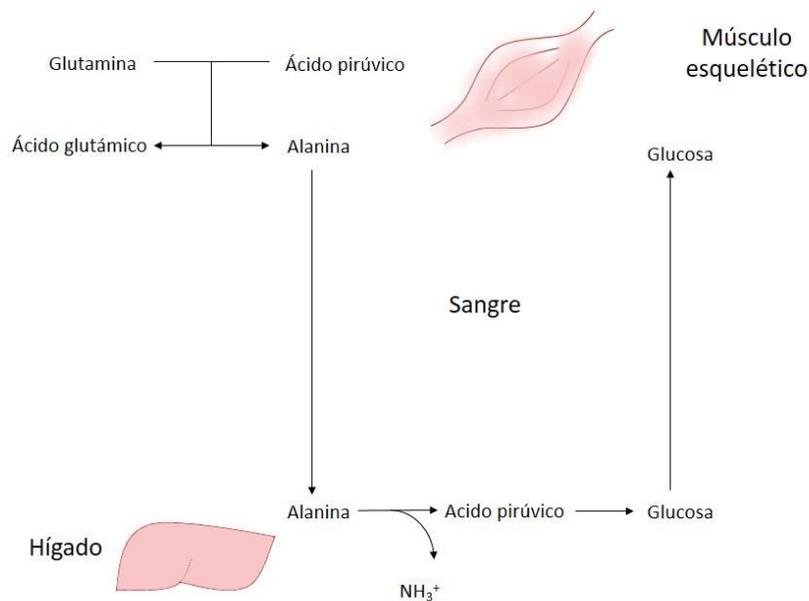
La Gln incrementa la producción de insulina por las células β del páncreas endocrino, y en virtud de ello, mejora la sensibilidad de la periferia a la acción de esta hormona durante las situaciones de estrés,

inflamación y agresión.⁶⁷ Por otro lado, la Gln puede atenuar la síntesis y liberación de las citoquinas pro-inflamatorias durante la agresión y la injuria.⁶⁸⁻⁶⁹ Todo ello contribuye a una mejor utilización de la energía metabólica que requieren las células encargadas de contener los efectos de la cascada de la respuesta a la agresión.

disponible.⁷⁰⁻⁷¹ Ochenta gramos de proteínas alimenticias de diverso origen pueden aportar hasta 10 gramos de Gln. La leche y los derivados, los pescados y los vegetales de hojas verde oscuro son fuentes importantes de Gln.

La Gln puede sintetizarse *de novo* a partir de sillares estructurales como los

Figura 3. Ciclo de la alanina-glutamina. La glutamina muscular se transamina a alanina en situaciones de estrés metabólico. El aminoácido recién formado difunde hacia la sangre, y es captado ávidamente por el hígado para que sirva de precursor de la síntesis *de novo* de glucosa mediante la gluconeogénesis. El grupo amino retirado de la alanina entra al ciclo de la urea para la disposición final. La glucosa sintetizada difunde hacia la sangre para ser captada por el músculo y consumida en la contracción muscular.



Fuente: Referencias [75 – 77].

Sobre los requerimientos diarios de glutamina

Para un ingreso proteico diario de entre 100 – 200 gramos, el aporte exógeno de Gln representa entre el 5 – 40% (5 – 20 gramos) del contenido aminoacídico total

ácidos glutámico y α -ceto-glutámico: éste último metabolito intermediario del ciclo de Krebs.⁷²⁻⁷⁴ La producción diaria de Gln en un individuo sano, no estresado metabólicamente, en condiciones basales, es de (aproximadamente) 50 – 70 gramos.

Los valores séricos de Gln en un sujeto sano, no estresado, alcanzan los 450 – 650 $\mu\text{mol.L}^{-1}$. El músculo esquelético y el hígado sostienen un intenso tráfico de nitrógeno gracias al ciclo de la alanina-glutamina.⁷⁵⁻⁷⁷ El intestino delgado consume el 25% del flujo sistémico de Gln. El hígado y el riñón son otros de los órganos consumidores de Gln.⁷⁸

En situaciones de estrés, el flujo sistémico de Gln es desviado hacia el bazo y el intestino delgado para soportar las elevadas tasas de glutaminólisis que exhiben las subpoblaciones leucocitarias en rápida proliferación y expansión.⁷⁹ Las cantidades liberadas de Gln, sin embargo, solo sirven para sostener las concentraciones séricas del aminoácido durante 24 – 48 horas tras la agresión. Tampoco la tasa endógena de producción de Gln alcanza para satisfacer las necesidades que se han incrementado súbita y rápidamente. En tales condiciones, la Gln se convierte en un aminoácido esencial para las células y tejidos que dependen de ella para sus funciones biológicas*. Se justifica así la provisión exógena de Gln como práctica nutricional.⁸⁰

Sobre las asociaciones entre la glutamina y el cáncer

La célula cancerosa se distingue por la inmortalidad, y la capacidad de crear su propia red vascular, de colonizar sitios alejados del asentamiento original (y de prosperar en ellos) y de disputarle nutrientes a la célula sana.⁸¹ Igualmente, la célula cancerosa puede inducir en el huésped

* Se debate hoy vigorosamente el supuesto carácter “semiesencial” de la Gln. Se ha comprobado que en situaciones de estrés puede que las concentraciones séricas de Gln no se depletan tanto como se hubiera hipotetizado previamente. Aun así, el hecho se mantiene de que en una proporción nada despreciable de enfermos las concentraciones séricas disminuidas de Gln concurren con afectación de las funciones biológicas a ella atribuidas.

estados de inmunodepresión e inmunosupresión, a la vez que una respuesta inflamatoria sistémica debido a la estimulación de la síntesis y liberación de citoquinas proinflamatorias.⁸²

La célula cancerosa es una ávida consumidora de glucosa que utiliza en la producción de energía para sostener su crecimiento y proliferación anárquicas.⁸³⁻⁸⁴ La demanda de energía es tal, sin embargo, que la célula cancerosa es capaz de oxidar el ácido pirúvico hasta ácido láctico: reacción que solo ocurren en la célula sana en condiciones de anaerobiosis.

La célula cancerosa consume ingentes cantidades de Gln incluso a tasas superiores que las observadas en las células sanas.⁸⁵ La proliferación *in vivo* de las células tumorales puede ser superior si las concentraciones de Gln $> 1 \text{ mmol.L}^{-1}$, lo que refleja la continua e incrementada demanda del aminoácido[†]. La demanda de energía es tal que la ausencia de glucosa no detiene la actividad metabólica de la célula cancerosa. Las células B linfomatosas son capaces de sostener el ciclo de Krebs solo del consumo de glutamina cuando las concentraciones de glucosa en el medio de cultivo están deprimidas o son nulas.

Las células cancerígenas redirigen el flujo sistémico de Gln desde los depósitos corporales (como el músculo esquelético y el intestino delgado) hacia el tumor.⁸⁶ A medida que el cáncer progresa, el hígado y el músculo esquelético se convierten en exportadores netos de Gln hacia la periferia, de donde es captada por las células malignas. Así, la célula cancerosa puede actuar como una “trampa” de nitrógeno.⁸⁷

La cirugía puede provocar una caída del 75% de los valores preoperatorios de la

[†] Este hallazgo ha llevado a muchos a afirmar que la suplementación exógena de Gln pudiera resultar en el aumento del tamaño y la masa tumorales, afectando eventualmente la efectividad de la citorreducción tumoral.

Gln en los pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal. Por otro lado, se han descrito valores de $5 \mu\text{mol.L}^{-1}$ en la pancreatitis aguda y la falla orgánica.

Todos los eventos anteriores culminan en la depleción de las concentraciones séricas de Gln y la reducción del contenido muscular de la misma, y ello, a su vez, en la afectación de las numerosas funciones biológicas que este aminoácido desempeña, por un lado; y la aparición de complicaciones potencialmente letales como la infección y la sepsis, la disfunción de órganos, y la insuficiencia ventilatoria, por el otro.

La suplementación con glutamina en la citorreducción tumoral

La citorreducción tumoral engloba varios procedimientos orientados todos primariamente a la eliminación del cáncer y, en el proceso, ofrecerle al paciente una supervivencia > 5 años (como mínimo). La remoción quirúrgica de la masa tumoral es la opción de preferencia.⁸⁸ La quimioterapia (QT) y la radioterapia (RT) son otras de las modalidades no quirúrgicas de citorreducción tumoral.⁸⁹⁻⁹⁰ El enfoque citorreductor multimodal puede prescribir la administración de QT + RT como paso previo a la remoción quirúrgica del tumor, o como terapia adyuvante para disminuir el riesgo de ocurrencia de metástasis completada la fase quirúrgica.⁹¹⁻⁹² Puede que la QT y/o la RT sean la única opción de tratamiento citorreductor que se conduzca en el enfermo.

El trasplante de médula ósea (TMO) es otra opción de citorreducción tumoral en las leucemias, los linfomas y algunos tumores sólidos (en particular los de la línea germinal).⁹³ Tras la ablación de la médula ósea nativa, el sujeto es injertado con células primordiales obtenidas de un donante o de su propio organismo tras estimulación *ex vivo* apropiada.

El cáncer primero, y la citorreducción tumoral después, imponen tensiones en el estado nutricional del sujeto enfermo, y la capacidad de respuesta ante la enfermedad, y la modalidad citorreductora que se adopte.⁹⁴⁻⁹⁵ La desnutrición, y la depleción de micronutrientes esenciales para la economía, son comunes en el enfermo canceroso. La desnutrición puede trasladarse a una peor evolución del enfermo, la efectividad disminuida de la citorreducción tumoral, una menor tasa de supervivencia, y una mortalidad incrementada. Estas circunstancias justificarían entonces la administración de las terapias de apoyo nutricional que se requieren para el aseguramiento de los objetivos de la citorreducción tumoral antes expuestos.⁹⁶

La suplementación con Gln se ha incorporado en los distintos protocolos de citorreducción tumoral para proteger a las células y los tejidos de la agresión, la injuria y la sepsis, modular la intensidad y la duración de la respuesta inflamatoria, y prevenir la falla orgánica.⁹⁷⁻⁹⁹ Asimismo, la suplementación con Gln también se ha empleado en la atención oncohematológica para prevenir la aparición de la mucositis inducida por el uso de tratamientos radiantes y quimioterápicos,¹⁰⁰ así como la cardio- y la neurotoxicidad de los protocolos citorreductores administrados.¹⁰¹ Igualmente, la suplementación con Gln se ha empleado como promotora de la recuperación de las subpoblaciones propias de neutrófilos durante los esquemas quimioterápicos no ablativos, o los injertados tras un trasplante de médula ósea.¹⁰²⁻¹⁰³

Sobre la farmacología de la glutamina

Para que la Gln administrada exógenamente ejerza sus funciones biológicas, se debe administrar en forma de un dipéptido.¹⁰⁴ Como molécula nativa, la Gln es inestable si se esteriliza al calor. La Gln nativa es también poco soluble a

temperatura ambiente. Los dipéptidos de Gln se mantienen solubles y estables en solución después de esterilización y envasado.

Los dipéptidos de alanil-glutamina o glicinil-glutamina han sido los más empleados en la industria farmacéutica.¹⁰⁵ Se cuentan con preparaciones farmacológicamente activas de dipéptidos de L-alanil-L-glutamina en forma de una solución al 20%. Dicha solución aporta como Gln el 62%, lo que equivale a 13 gramos del aminoácido por cada 20 gramos del dipéptido. La alanina representa el 38% restante.

Gracias a la actividad de las peptidasas tisulares, la hidrolización del dipéptido de Gln que es infundido es rápida y completa: la eliminación de la Gln del plasma es máxima después de los 10 minutos de la administración.¹⁰⁶ Una vez administrada oralmente, la absorción del dipéptido ocurre en el yeyuno. Tras la absorción, la Gln pasa a la circulación portal, y es captada en su mayoría por el hígado. No obstante, pequeñas cantidades del aminoácido pueden alcanzar la circulación general y llegar a los tejidos periféricos.

Sobre los beneficios de la suplementación enteral con dipéptidos de glutamina

El uso de técnicas de nutrición enteral (NE) como práctica ancilar de la citorreducción tumoral ha sido documentado extensamente.¹⁰⁷⁻¹⁰⁸ La suplementación oral preoperatoria puede disminuir la tasa de complicaciones post-operatorias (infección y muerte incluidas), lo que se trasladaría a una mayor efectividad terapéutica y una mejor gestión sanitaria. Igualmente, la suplementación oral durante la citorreducción no quirúrgica (QMT y/o RTP) podría servir para reducir la pérdida de peso que sufre el paciente,¹⁰⁹ a la vez que aminorar la respuesta metabólica que se desencadena como consecuencia de la misma para, de esta manera, asegurar el cumplimiento del protocolo citorreductor.

Dadas las funciones biológicas que cumple la Gln en la economía, la interrogante a elucidar sería si la inclusión de dipéptidos de Gln en la composición nutricional de un preparado enteral podría significar una ventaja significativa para la efectividad de la citorreducción tumoral.¹¹⁰ El interés no es gratuito: la elaboración de soluciones enterales que incluyen dipéptidos de Gln podría ser tecnológicamente demandante, e implicaría costos sobreañadidos. Tampoco se debe pasar por alto la tolerancia del paciente a estas formulaciones. Se han descrito náuseas, vómitos y diarreas tras el uso de estas soluciones, lo que ha conducido a la interrupción de la suplementación oral | enteral.¹¹¹

La suplementación oral con dipéptidos de Gln ha sido empleada en la citorreducción quirúrgica electiva de los tumores de vías digestivas.¹¹²⁻¹¹⁴ También se han usado nutrientes enterales enriquecidos con Gln en la cirugía electiva de los tumores de cabeza y cuello.¹¹⁵⁻¹¹⁶ El uso de tales suplementos puede modificar la respuesta humoral y metabólica del paciente.¹¹⁷ La suplementación oral | enteral con Gln también puede acortar la estadía hospitalaria, pero no modifica la ocurrencia de complicaciones (muerte incluida),¹¹²⁻¹¹⁵ sobre todo si el paciente no muestra deterioro nutricional cuando se presenta a la cirugía.

Dicho lo anterior, se ha de observar que la mejor preparación preoperatoria del paciente (incluyendo la sedoanalgesia), la movilización temprana, la reapertura precoz de la vía oral, y la introducción creciente de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas pueden *per se* explicar gran parte de la efectividad corriente de la citorreducción quirúrgica electiva en estas situaciones.¹¹⁸⁻¹¹⁹

Tabla 1. Usos de la suplementación oral con glutamina en el tratamiento de la mucositis secundaria a la citorreducción no tumoral y el trasplante de médula ósea. No se pretende que la lista sea exhaustiva.

Autores	Condición primaria	Tratamiento citorreductor	Dosis empleada	Beneficios observados
Jebb <i>et al.</i> (1994) Ref.: [126]	Cáncer gastrointestinal avanzado	QTP	16 g.día ⁻¹ 4 g 4 veces al día	No beneficios netos ^β
Anderson <i>et al.</i> (1998) Ref.: [120]	Sarcomas y blastomas	QTP	2 g.m ⁻² 2 veces al día	↓ síntomas ↓ duración de la mucositis
Anderson <i>et al.</i> (1998) Ref.: [127]	Leucemias	TMO	1 g.m ⁻² .dosis ⁻¹ 4 veces al día	↓ síntomas [¥] ↓ uso de narcóticos parenterales No efecto sobre la estadía hospitalaria
Schloerb & Skikne (1999) Ref.: [102]	Leucemias	TMO	30 g.día ⁻¹ 10 g 3 veces al día	No beneficios netos
Coghlin-Dickson <i>et al.</i> (2000) Ref.: [128]	Leucemias	TMO	30 g.día ⁻¹	No beneficios netos
Canovas <i>et al.</i> (2000) Ref.: [129]	Leucemias	TMO	20 g.día ⁻¹	No beneficios netos No cambios en la tasa de recuperación de los conteos de neutrófilos
Danielle <i>et al.</i> (2001) Ref.: [130]	Cáncer colorrectal	QMT	18 g.día ⁻¹	↓ incidencia de diarreas ↓ uso de antidiarreicos
Aquino <i>et al.</i> (2005) Ref.: [131]	Leucemias	TMO	2 g.m ⁻² .dosis ⁻¹ (Dosis máxima: 4 g.dosis ⁻¹) 2 veces al día	↓ frecuencia de mucositis ^φ ↓ uso de narcóticos parenterales
Peterson <i>et al.</i> (2006) Ref.: [132]	Cáncer de mama	QMT	7.5 g.día ⁻¹ [¶] 2.5 g 3 veces al día	↓ síntomas ↓ duración de la mucositis
Kozjek <i>et al.</i> (2011) Ref.: [133]	Cáncer de colon	RTP preoperatoria	30 g.día ⁻¹	No beneficios netos Sin cambios en la incidencia de diarrea
Topkan <i>et al.</i> (2012) Ref.: [134]	Cáncer de pulmón no de células pequeñas	RTP + QTP	10 g 3 veces al día	↓ pérdida de peso ↓ incidencia de la esofagitis grado II – III ↓ tasa de interrupción del esquema citorreductor Sin cambios en la supervivencia a largo plazo

Tabla 1. Usos de la suplementación oral con glutamina en el tratamiento de la mucositis secundaria a la citorreducción no tumoral y el trasplante de médula ósea. No se pretende que la lista sea exhaustiva (Continuación).

Autores	Condición primaria	Tratamiento citorreductor	Dosis empleada	Beneficios observados
Chattopadhyay <i>et al.</i> (2014) Ref.: [135]	Cáncer de cabeza y cuello	RTP	10 g.día ⁻¹	↓ incidencia de la mucositis Retraso en la aparición de la mucositis ↓ gravedad de la mucositis
Kanyilmaz <i>et al.</i> (2015) Ref.: [136]	Cáncer de pulmón no de células pequeñas	RTP + QTP	10 g 3 veces al día	↓ pérdida de peso ↓ incidencia de la esofagitis grado II – III Sin cambios en la supervivencia a largo plazo
Tsujimoto <i>et al.</i> (2015) Ref.: [137]	Cáncer de cabeza y cuello	RTP + QTP	10 g 3 veces al día	↓ tiempo de duración de la mucositis ↓ uso de analgésicos
Pattanayak <i>et al.</i> (2016) Ref.: [138]	Cáncer de cabeza y cuello	RTP + QTP	30 g.día ⁻¹ 15 g 2 veces al día	Retraso en la aparición de la mucositis ↓ gravedad de la mucositis ↓ uso de analgésicos ↓ uso de alimentación asistida por sonda nasointestinal
Tanaka <i>et al.</i> (2016) Ref.: [139]	Cáncer de esófago	RTP	8.9 g.día ⁻¹ ‡	↓ incidencia de la mucositis ↓ gravedad de la mucositis
Ogata <i>et al.</i> (2016) Ref.: [140]	Cáncer colorrectal	QMT preoperatoria	2 g.día ⁻¹ §	↓ gravedad de la mucositis

^β Los resultados fueron analizados según el principio de “*Analysis-Per-Protocol*”.¹²⁶

[¥] Los beneficios solo se observaron en los que recibieron un trasplante autólogo.¹²⁷

^φ La frecuencia de mucositis en los tratados con glutamina oral fue solo marginalmente inferior.¹³¹

[¶] La glutamina fue vehiculada dentro de una suspensión propietaria de absorción yeyunal aumentada.¹³²

[£] La glutamina fue vehiculada dentro de una dieta elemental (léase también totalmente digerida). La incidencia de mucositis en los pacientes tratados solamente con dipéptidos de Gln fue superior a la vista en los no tratados.¹³⁹

[§] La glutamina fue vehiculada dentro de una dieta elemental (léase también totalmente digerida).¹⁴⁰

La suplementación oral con Gln también se ha ensayado en la citorreducción tumoral no quirúrgica para aminorar los efectos comúnmente asociados con la misma, como la pérdida de peso, la mucositis y la diarrea.^{16,120-121} La Tabla 1 muestra casos selectos de usos de la

suplementación oral con Gln en el tratamiento de la mucositis después de la administración de las varias modalidades de la citorreducción tumoral.

Desafortunadamente, los resultados obtenidos hasta la fecha han sido contradictorios. Kuhn *et al.* (2010) han

revelado que, a lo sumo, solo la mitad de los ensayos clínicos revisados es la que muestra algún beneficio de la suplementación con glutamina como tratamiento añadido de la toxicidad de la QTP.⁹⁸

Por el contrario, García de Lorenzo *et al.* (2003) primero,¹²² y Vidal *et al.* (2013) después,¹²³ concluyeron que el uso de 30 gramos de Gln alivia la gravedad de la mucositis oral, previene la pérdida de peso y disminuye la necesidad de apoyo nutricional en los pacientes que reciben QTP¹²² o RTP,¹²³ en especial si se asegura la administración oral del producto contentivo de los dipéptidos de Gln desde el mismo momento del inicio del esquema de citorreducción.

El efecto de la suplementación oral con Gln en la contención de la mucositis secundaria a la citorreducción tumoral no quirúrgica (QTP y/o RTP) fue reevaluado nuevamente por Sayles *et al.* (2016).¹²⁴ La suplementación oral con Gln fue efectiva en 11 de los 15 estudios incluidos en la revisión sistémica y el consecuente meta-análisis, y redujo la incidencia de las formas graves de la mucositis, el momento de la aparición de la misma, y la duración.¹²⁴ Adicionalmente, la suplementación oral con Gln aminoró la tasa de pérdida de peso que experimenta el paciente.¹²⁴ La toxicidad de los suplementos orales de Gln empleados fue similar a la de los tratamientos convencionales.¹²⁴ No obstante, los autores, llevados de la cautela, recomendaron ensayos clínicos adicionales para establecer la efectividad de la suplementación oral con Gln en el tratamiento de la mucositis secundaria a la citorreducción tumoral no quirúrgica en adultos.

Otra revisión sistémica completada por Leung y Chan (2016) enfocó específicamente el impacto de la suplementación oral con Gln sobre la mucositis inducida por RTP en el cáncer de cabeza y cuello.¹²⁵ Se identificaron 5 estudios clínicos que totalizaron 234

pacientes. La suplementación oral con Gln fue efectiva en reducir la ocurrencia y la gravedad de la mucositis sin toxicidad aumentada.¹²⁵ Similarmente, los autores fueron cautelosos en sus conclusiones y recomendaron estudios adicionales para verificar | apoyar los hallazgos.

La suplementación oral con Gln también ha sido ensayada en el tratamiento de la mucositis secundaria al TMO,¹⁴¹ pero los resultados han sido contradictorios, cuando no frustrantes. Schloerb y Skikne (1999),¹⁰² y Coghlin-Dickson *et al.* (2000)¹²⁸ no encontraron beneficios netos tras el uso de la Gln oral en los pacientes trasplantados. Aquino *et al.* (2005)¹³⁰ reportaron una tasa numéricamente menor de mucositis grave en los niños trasplantados, y un uso disminuido de narcóticos parenterales, después de suplementación oral con Gln.

Anderson *et al.* (1998)¹²⁷ reportaron una menor carga sintomática y un uso disminuido de opiáceos analgésicos tras la suplementación oral con Gln solo en los pacientes que recibieron un trasplante autólogo. El efecto selectivo de la Gln oral sobre la mucositis secundaria al TMO fue atribuido al uso de metrotexate como quimioterápico ablativo.¹²⁷ En contraste con este reporte, Canovas *et al.* (2000)¹²⁹ informaron que más de la mitad de los pacientes que recibieron un TMO autólogo, y que fueron tratados con Gln oral desde el momento de realización del injerto, desarrolló eventos gastrointestinales adversos que obligaron a la suspensión de la vía oral (y con ello de la suplementación con Gln) y el inicio de terapia nutricional parenteral. La suplementación oral con Gln tampoco influyó en la tasa de recuperación de los conteos de neutrófilos > 500 células. mm^{-3} tras el trasplante.¹²⁹

Tabla 2. Usos de la suplementación parenteral con glutamina como parte de la citorreducción tumoral quirúrgica electiva. No se pretende que la lista sea exhaustiva.

Autores	Condición	Dosis	Beneficios observados
O'Riordain <i>et al.</i> (1994) Ref.: [145]	Cáncer colorrectal	0.18 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	No efectos adversos ↑ conteos de linfocitos T No cambios en el balance nitrogenado
Morlion <i>et al.</i> (1998) Ref.: [146]	Cáncer colorrectal [¶]	0.30 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	No efectos adversos ↓ pérdidas urinarias de nitrógeno ↓ estadía hospitalaria
Alvizatos <i>et al.</i> (2005) Ref.: [147]	Tumores de vías digestivas	0.30 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹ §	No beneficios netos
Jo <i>et al.</i> (2006) Ref.: [148]	Tumores periampulares	0.20 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	No beneficios netos
Oguz <i>et al.</i> (2007) Ref.: [149]	Cáncer colorrectal	1.00 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	No eventos adversos ↓ estadía hospitalaria ↓ tasa de abscesos intraabdominales ↓ infección herida quirúrgica ↓ dehiscencia herida quirúrgica
Gianotti <i>et al.</i> (2009) Ref.: [150]	Cáncer gastrointestinal ^ϕ	0.40 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	Sin beneficios netos
Marton <i>et al.</i> (2010) Ref.: [151]	Cáncer de esófago	0.5 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	Sin beneficios netos
Lu <i>et al.</i> (2011) Ref.: [152]	Cáncer gastrointestinal	0.3 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	↓ pérdidas urinarias de nitrógeno ↑ proteínas secretoras hepáticas ↓ Proteína C reactiva ↓ IL-6 No infecciones post-quirúrgicas
Cui <i>et al.</i> (2014) Ref.: [153]	Cáncer colorrectal	0.5 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹ ^²	Mejoría de la resistencia a la insulina ↓ TNF ↓ estadía hospitalaria

[¶]En la rama de tratamiento se incluyeron 2 pacientes con afecciones no neoplásicas.¹⁴⁴

[§] La suplementación parenteral con glutamina se inició en el post-operatorio inmediato.¹⁴⁷

^ϕ La serie de estudio se restringió a pacientes sin deterioro nutricional.¹⁵⁰

^² Solo se administraron dos dosis del dipéptido: la primera 24 horas antes del acto quirúrgico, y la segunda 1 hora antes del mismo.¹⁵³

Beneficios de la suplementación parenteral con dipéptidos de glutamina

Para muchos autores, la administración parenteral de Gln probaría ser superior al uso de los suplementos orales del aminoácido.¹⁴²⁻¹⁴³ La infusión intravenosa de los dipéptidos de Gln permitiría alcanzar niveles farmacológicamente superiores del aminoácido, y con ello, una efectividad terapéutica probablemente mayor. Asimismo, las acciones farmacéuticas de la Gln una vez en el torrente sanguíneo no se verían afectadas por interacciones fármaco-nutriente.¹²⁶

La suplementación parenteral con Gln ha sido conducida en la citorreducción quirúrgica electiva del cáncer gastrointestinal con iguales propósitos a los descritos anteriormente.¹⁴⁴ La Tabla 2 muestra casos selectos de la suplementación parenteral con Gln en la cirugía citorreductora electiva de vías digestivas. Los ensayos clínicos consultados han concluido que la suplementación parenteral con Gln es tolerada por el paciente, y que puede resultar en la disminución de las pérdidas urinarias de nitrógeno, la reducción de las complicaciones post-quirúrgicas (infección incluida), el acortamiento de la estadía hospitalaria, y el achicamiento de los costos hospitalarios.^{145-146,149,152-153}

De forma similar, dos revisiones sistemáticas que agregaron 25 ensayos clínicos y 1,146 pacientes han afirmado los hallazgos de los ensayos clínicos.¹⁵⁴⁻¹⁵⁵ Sin embargo, parece que la suplementación parenteral con Gln no es efectiva en los sujetos no desnutridos,¹⁵⁰ y no influye en la mortalidad post-quirúrgica.^{147,155} Se hace notar que algunos de los reportes consultados incluyeron la citorreducción tumoral quirúrgica electiva como un subgrupo dentro de los procedimientos quirúrgicos completados en los pacientes.^{146,154-155}

Una nueva revisión sistemática seguida de meta-análisis incluyó 15 ensayos clínicos completados en los últimos 15 años en pacientes operados de cáncer de vías digestivas.¹⁵⁶ El 80.0% de estos ensayos clínicos consideró la suplementación parenteral de Gln.¹⁵⁶ El meta-análisis demostró que la suplementación con Gln puede mejorar los indicadores de la función inmune del enfermo, incrementar los niveles circulantes de las proteínas secretoras hepáticas, reducir el riesgo de complicaciones post-operatorias (infecciones incluidas), y acortar la estadía hospitalaria.¹⁵⁶ Esta revisión sistemática no tuvo en cuenta la mortalidad pos-operatoria como variable de análisis.¹⁵⁶ Igualmente, todos (menos 4) de los ensayos clínicos fueron conducidos en China,¹⁵⁶ tiñendo de sesgo los resultados del meta-análisis hecho.

Todavía otras dos revisiones sistemáticas concluidas recientemente fallaron en encontrar una ventaja de la suplementación parenteral con Gln sobre la mortalidad post-quirúrgica en el cáncer gastrointestinal,¹⁵⁷ debido a la calidad de los ensayos clínicos empleados en el meta-análisis.¹⁵⁸

La suplementación parenteral con Gln también se ha empleado en la paliación de la mucositis asociada a la citorreducción no tumoral. La Tabla 3 muestra casos selectos de la suplementación parenteral con Gln en el tratamiento de la mucositis. Los resultados observados no han respondido a las expectativas anticipadas.¹⁵⁹⁻¹⁶⁷ El pequeño efectivo muestral de los ensayos^{161,163-164,167} que reportaron beneficios clínicos impide la generalización de los resultados hacia otros ámbitos. Otros dos trabajos que mostraron beneficios del uso de la Gln parenteral fueron conducidos según la modalidad “*outcomes research*”.¹⁶⁴⁻¹⁶⁶

Tabla 3. Usos de la suplementación parenteral con glutamina como parte de la citorreducción tumoral (no quirúrgica) en el cáncer, las leucemias y los linfomas. No se pretende que la lista sea exhaustiva.

Autores	Condición	Tratamiento citorreductor	Dosis empleada	Beneficios observados
<i>van Zaanen et al.</i> (1994) Ref.: [159]	Afecciones oncohematológicas	QMT	26 g.día ⁻¹	↑ peso corporal No otros beneficios netos
<i>Decker-Baumann et al.</i> (1999) Ref.: [160]	Cáncer de colon metastásico	QMT	0.4 g/Kg/día	↓ Cambios inflamatorios y ulcerativos de la mucosa intestinal Sin cambios en la incidencia de eventos clínicos secundarios a la QMT
<i>Huang et al.</i> (2000) Ref.: [161]	Cáncer de cabeza y cuello	RTP + QMT	16 g.día ⁻¹	↓ gravedad de la mucositis ↓ duración de la mucositis
<i>Schied et al.</i> (2004) Ref.: [162]	Leucemia mieloide aguda	QMT	20 g.día ⁻¹	↓ duración de la neutropenia No cambios en el conteo de linfocitos CD4+ No cambios en el conteo de linfocitos CD8+ No cambios en la duración de la fiebre neutropénica
<i>Cerchietti et al.</i> (2006) Ref.: [163]	Cáncer de cabeza y cuello	RTP	0.4 g/Kg/día	↓ incidencia de mucositis ↓ gravedad de la mucositis ↓ tasa de uso de alimentación asistida por sonda nasoenteral
<i>Sornsuvit et al.</i> (2008) Ref.: [164]	Leucemia mieloide aguda	QMT	30 g.día ⁻¹	↓ pérdida de peso ↓ estadía hospitalaria ↓ incidencia de mucositis
<i>Yildirim et al.</i> (2013) Ref.: [165]	Linfoma no-Hodgkin	QMT	0.4 g/Kg/día	Sin beneficios netos
<i>Chang et al.</i> (2017) Ref.: [166]	Leucemia linfoblástica aguda	QMT	0.4 g/Kg/día	No efectos adversos ↓ incidencia de mucositis ↓ gravedad de la mucositis
<i>Wang et al.</i> (2017) Ref. [167]	Cáncer gástrico avanzado	QMT	0.4 g/Kg/día	↓ incidencia de mucositis ↓ gravedad de la mucositis ↓ injuria intestinal ↑ calidad de vida ↑ inmunocompetencia ↑ linfocitos CD3+ ↑ linfocitos CD4+ ↑ Cociente CD4+/CD8+

Kuhn *et al.* (2010)⁹⁸ ampliaron su revisión sistemática sobre el uso de la Gln en el tratamiento de la mucositis post-QMT para incluir los ensayos clínicos dedicados a la administración parenteral de dipéptidos del aminoácido con similares propósitos. Solo la tercera parte de los ensayos revisados mostró algún beneficio tras el uso de la Gln parenteral.⁹⁸

En otra revisión sistemática, Gibson *et al.* (2013)¹⁶⁸ no encontraron evidencias concluyentes como para formular alguna recomendación sobre el uso de la Gln en el tratamiento de la mucositis secundaria a la citorreducción no quirúrgica.

No obstante lo anteriormente expuesto, Worthington *et al.* (2011),¹⁶⁹ tras completar una revisión sistemática para la base de datos Cochrane, concluyeron que la Gln parenteral podría servir para prevenir (o reducir la gravedad de) la mucositis post-QMT y/o RTP, pero estos beneficios podrían realizarse solo para ciertos tipos de cáncer y ciertos tratamientos.

La Gln parenteral podría prevenir la aparición de diarrea tras la QMT. Una revisión sistemática que agregó 8 ensayos clínicos y 298 pacientes evaluó el impacto de 16 – 40 gramos diarios de Gln sobre la duración y la gravedad de la diarrea.¹⁷⁰ Se empleó Gln parenteral en el 62.5% de los ensayos clínicos.¹⁷⁰ El uso de la Gln redujo la duración de la diarrea post-QMT, pero no modificó la gravedad de la misma.¹⁷⁰

Se debe destacar una revisión sistemática concluida recientemente sobre los efectos de la suplementación con Gln en el tratamiento de las complicaciones resultantes de la administración de distintas terapias del cáncer colorectal.¹⁷¹ La revisión sistemática agregó 9 ensayos clínicos (de entre 217 examinados) con 418 pacientes sobre los efectos de la administración de Gln indistintamente por vía oral o parenteral en esta condición.¹⁷¹ La revisión concluyó que la suplementación con Gln podría aminorar la mucositis y la diarrea inducida por la

QMT.¹⁷¹ Asimismo, la revisión concluyó que el uso de la Gln serviría para mejorar el balance nitrogenado, la respuesta inmune y la cicatrización tras la cirugía.¹⁷¹ El efecto de la Gln sobre las complicaciones de la RTP en el tratamiento del cáncer colorectal sería (a lo sumo) neutro.¹⁷¹

Se dispone de una profusa literatura sobre la inclusión de la Gln parenteral en el apoyo nutricional de los pacientes que reciben un TMO.¹⁷²⁻¹⁷⁴ La Tabla 4 muestra casos selectos de la suplementación parenteral con Gln en el TMO. La Gln ha sido empleada en el TMO para sostener el estado nutricional del enfermo durante el tránsito por este procedimiento, acelerar el arraigo y la proliferación de las subpoblaciones leucocitarias injertadas, y tratar (e incluso) prevenir) las complicaciones originadas tras el mismo, con particular énfasis en las infecciones oportunistas que pudieran presentar durante la etapa de mielo-ablación.

La suplementación parenteral con Gln durante el TMO es segura, y el enfermo puede tolerar $0.28 - 0.57 \text{ g.Kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$ del aminoácido.^{175-177,179} La Gln parenteral puede disminuir la tasa de infecciones post-TMO,^{177-178,180} acortar la estadía hospitalaria,¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ y reducir los costos de hospitalización.¹⁸⁰ La Gln parenteral también puede sostener la recuperación de las subpoblaciones linfocitarias tras el TMO,^{181,184} y reducir la gravedad de la mucositis.^{184,187} La administración de Gln parenteral parece también proteger la barrera intestinal, en particular después de un TMO alogénico;¹⁸⁵ y proteger la función hepática a la vez que reducir el riesgo de la enfermedad veno-oclusiva.^{182,187}

Tabla 4. Usos de la suplementación parenteral con glutamina como parte del trasplante de médula ósea. No se pretende que la lista sea exhaustiva.

Autores	Condición	Dosis	Beneficios observados
Scheltinga <i>et al.</i> (1991) Ref.: [177]	Afecciones oncohematológicas	0.57 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	↓ expansión del líquido extracelular ↓ retención de fluidos ↓ número de eventos infecciosos ↓ número de cultivos microbianos positivos
Ziegler <i>et al.</i> (1992) Ref.: [178]	Afecciones oncohematológicas	0.57 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	↓ pérdidas urinarias de nitrógeno ↓ número de eventos infecciosos ↓ número de cultivos microbianos positivos ↓ estadía hospitalaria Sin cambios en el uso de antibióticos Sin cambios en el tiempo de latencia del arraigo de los neutrófilos
Schloerb y Amare (1993) Ref.: [179]	Afecciones oncohematológicas Tumores sólidos	0.57 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	↓ expansión del líquido extracelular Sin cambios en el número de eventos infecciosos Sin cambios en el número de cultivos microbianos positivos Sin cambios en la mortalidad
MacBurney <i>et al.</i> (1994) Ref.: [180]	Afecciones oncohematológicas	0.57 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	↓ pérdidas urinarias de nitrógeno ↓ número de eventos infecciosos ↓ número de cultivos microbianos positivos ↓ costos de la hospitalización ↓ estadía hospitalaria
Ziegler <i>et al.</i> (1998) Ref.: [181]	Afecciones oncohematológicas	0.57 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	↑ Linfocitos totales ↑ Linfocitos T totales ↑ Linfocitos CD4+ ↑ Linfocitos CD8+
Brown <i>et al.</i> (1998) Ref.: [182]	Afecciones oncohematológicas	50 g.día ⁻¹	No se registraron casos de enfermedad veno-oclusiva Preservación de las proteínas secretoras hepáticas Preservación de la proteína C reactiva Sin cambios en la generación de trombina Sin cambios en la generación de plasmina

Tabla 4. Usos de la suplementación parenteral con glutamina como parte del trasplante de médula ósea. No se pretende que la lista sea exhaustiva (Continuación).

Autores	Condición	Dosis	Beneficios observados
Pytlík <i>et al.</i> (2002) Ref.: [183]	Leucemias Linfomas Esclerosis múltiple Tumores sólidos	30 g.día ⁻¹	↓ duración de las diarreas ↑ gravedad de las diarreas ↑ uso de opiáceos ↑ estadía hospitalaria ↑ costos ↑ recaídas ↑ mortalidad post-TMO
Piccirillo <i>et al.</i> (2003) Ref.: [184]	Afecciones oncohematológicas	13.46 – 20.00 g.día ⁻¹	↓ tiempo de latencia del arraigo de los linfocitos ↑ Conteo de linfocitos CD3+ ↑ Conteo de linfocitos CD4+ ↓ gravedad de la mucositis
Blijlevens <i>et al.</i> (2005) Ref.: [185]	Afecciones oncohematológicas	0.57 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	Preservación de las proteínas secretoras hepáticas Preservación de los <i>tests</i> de daño de la barrera intestinal Preservación de las concentraciones séricas de citrulina Sin cambios en la tasa de infecciones Sin cambios en la incidencia de la enfermedad de injerto-contrahuésped Sin cambios en la estadía hospitalaria Sin cambios en la mortalidad
Sykorova <i>et al.</i> (2005) Ref.: [186]	Afecciones oncohematológicas	0.5 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	Sin cambios en la tasa de supervivencia Sin cambios en el tiempo de evolución libre-de-eventos Sin cambios en el tiempo de evolución libre-de-enfermedad
Kuskonmaz <i>et al.</i> (2008) Ref.: [187]	Afecciones oncohematológicas Inmunodeficiencia grave Talasemias Anemia aplásica Adrenoleucodistrofia	0.4 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	↓ fiebre neutropénica Sin cambios en el tiempo de arraigo de los neutrófilos ↓ riesgo de enfermedad venooclusiva ↓ eventos adversos a medicamentos ↓ mucositis
Da Gama Torres <i>et al.</i> (2008) Ref.: [188]	Afecciones oncohematológicas	0.3 – 0.4 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	↓ mortalidad temprana ↓ incidencia de la enfermedad de injerto-contrahuésped Sin cambios en el estado de la barrera intestinal

Tabla 4. Usos de la suplementación parenteral con glutamina como parte del trasplante de médula ósea. No se pretende que la lista sea exhaustiva (Continuación).

Autores	Condición	Dosis	Beneficios observados
Pérez <i>et al.</i> (2010) Ref.: [189] †	Afecciones oncohematológicas	13.5 – 27.0 g.día ⁻¹	No beneficios netos
Oliva <i>et al.</i> (2012) Ref.: [190] †	Afecciones oncohematológicas	20 g.día ⁻¹	↓ incidencia de mucositis ↓ estadía hospitalaria
Herrera <i>et al.</i> (2015) Ref.: [191]	Afecciones oncohematológicas	0.1 – 0.2 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	Acortamiento del tiempo de curación de la mucositis

† Estudio de naturaleza retrospectiva.¹⁸⁹⁻¹⁹¹

Sin embargo, las premisas del uso de la Gln parenteral en el TMO no se han sustanciado aún. No se ha podido demostrar un efecto ponderable de la Gln parenteral sobre la mortalidad post-TMO. Es más: algunos estudios han refutado los beneficios antes señalados para concluir que la Gln parenteral puede, de hecho, incrementar el riesgo de recaídas y muerte tras el TMO.^{183,186}

Crowther, Avenell y Culligan (2009)¹⁹² completaron una revisión sistemática seguida de meta-análisis sobre el impacto de la suplementación con Gln en el TMO. Se encontraron 17 ensayos clínicos con esquemas orales | parenterales de suplementación con Gln,¹⁹² pero el efectivo muestral era pequeño, y regular la calidad metodológica. La Gln administrada oralmente puede reducir la incidencia de mucositis y el uso de opioides.¹⁹²

La Gln parenteral puede disminuir la tasa de infecciones y el número de cultivos microbiológicos positivos.¹⁹² Sin embargo, no se demostró que la suplementación con Gln influya sobre la mortalidad temprana (a 100 días) post-TMO.¹⁹² Los estudios publicados sobre el riesgo incrementado de recaídas y mortalidad tras el uso de la Gln parenteral^{183,186} obligaron a los autores a la

cautela en sus conclusiones.¹⁹² Una segunda revisión sistemática + meta-análisis sobre la efectividad del apoyo nutricional en el TMO no difirió en los resultados alcanzados.¹⁹³ Con todo lo anterior, no parece entonces que la suplementación parenteral con Gln sea de indicación universal en el TMO, e incluso dañina hasta que no se demuestre lo contrario.¹⁹⁴

Consideraciones finales

La suplementación con Gln en la citorreducción tumoral ha estado rodeada por la ambivalencia y el escepticismo desde la primera descripción de este aminoácido como necesario para la proliferación *in vitro* de células HeLa.^{15,78} Sin embargo, los estudios posteriores pudieron demostrar que la suplementación con Gln (al menos en modelos animales) pudiera mejorar la selectividad de las terapias citorreductoras.⁹⁸ La actividad tumoricida de la Gln pudiera explicarse por la actividad incrementada de las células inmunes que actuarían como “asesinas naturales”.⁹⁸

Tabla 5. Estado de las recomendaciones hechas por sociedades profesionales y cuerpos de expertos sobre el uso de la suplementación con glutamina en los escenarios considerados de la citorreducción tumoral.

Citorreducción tumoral	Quirúrgica		No quirúrgica		TMO	
	Oral	Parenteral	Oral	Parenteral	Oral	Parenteral
ADA (2017) Ref.: [205]	No emitida	No emitida	No emitida	Efecto sobre la mucositis: Neutro	No emitida	Inicio temprano Efecto sobre la mortalidad: Neutro
ASPEN (2016) Ref.: [206]	Si se requiere: [¶] NO debe incorporarse glutamina a la orden de nutrición enteral	Si se requiere: [¶] NO debe incorporarse glutamina a la orden de nutrición parenteral	No emitida	No emitida	No emitida	No emitida
ESPEN (2017) Ref.: [207]	No emitida	No emitida	No emitida Efecto sobre la mucositis: No demostrado	No emitida	No emitida	No emitida Efecto sobre la mortalidad: No demostrado
SATI-AANEP (2016) Ref.: [208]	Cirugía electiva del tracto gastrointestinal: Recomendada Efecto sobre las complicaciones: Probable Cirugía electiva de cabeza y cuello: Recomendada Efecto sobre las complicaciones: Probable	No emitida	No emitida	No emitida	No emitida	No emitida
Canadian Clinical Practice Guidelines Critical Care Nutrition (2015) Ref.: [209]	No emitida	Si se requiere Nutrición Parenteral: NO use glutamina	No emitida	No emitida	No emitida	No emitida
MASCC/ISOO (2014) Ref.: [210]	No emitida	No emitida	No emitida	No emitida	No emitida	Efecto sobre la prevención de la mucositis oral: No demostrado

[¶] La ASPEN ha recomendado que la suplementación podría ser beneficiosa en casos selectos de pacientes críticamente enfermos (entre ellos, los que son atendidos tras cirugía citoreductora electiva). La decisión estaría justificada por la experiencia local y la presencia de equipos multidisciplinares de terapia nutricional.

Tabla 5. Estado de las recomendaciones hechas por sociedades profesionales y cuerpos de expertos sobre el uso de la suplementación con glutamina en los escenarios considerados de la citorreducción tumoral (Continuación).

Citorreducción tumoral	Quirúrgica		No quirúrgica		TMO	
	Oral	Parenteral	Oral	Parenteral	Oral	Parenteral
Vía de suplementación						
SENPE (2011) Ref.: [211 - 212]	Cirugía electiva del tracto gastrointestinal: Recomendada Efecto sobre las complicaciones: Probable Efecto sobre el tratamiento de las complicaciones post-quirúrgicas: No demostrado Si se requiere Nutrición enteral: NO use glutamina	Si se requiere Nutrición Parenteral: Use glutamina	No emitida	No emitida	Efecto sobre la mucositis: Probable pero limitado al trasplante autólogo de médula ósea	Efecto sobre las complicaciones post-trasplante: Probable

La Gln también pudiera proteger a las células sanas de la toxicidad de los esquemas citorreductores, y aumentaría la susceptibilidad de la célula tumoral hacia el tratamiento antitumoral.^{98,110}

No obstante las promesas que la suplementación con Gln pudiera suponer para tratamientos citorreductores supriormente efectivos, lo cierto es que el momento actual está signado por la cautela y la reserva, sobre todo después de la publicación de los (desalentadores) resultados de los (publicitados) estudios REDOXS¹⁹⁵⁻¹⁹⁶ y MetaPlus.¹⁹⁷

Los ensayos REDOXS y MetaPlus concluyeron con una mayor mortalidad entre los pacientes suplementados con Gln, lo que se alinea con lo observado en los pacientes trasplantados.^{183,186} Si bien un análisis *post-hoc* de los resultados del estudio REDOXS demostró que los pacientes tratados mostraban niveles séricos preservados de Gln, a la vez que aumentados de urea: un indicador de disfunción renal aguda,¹⁹⁸ lo

cierto es que se ha convocado a un reexamen del probable lugar de la suplementación con Gln en la práctica médico-quirúrgica^{‡§ 199-200}. Si lo anterior no bastara, un tercer ensayo clínico falló en demostrar un efecto mensurable de la suplementación parenteral con glutamina sobre las complicaciones infecciosas y la mortalidad de los pacientes críticamente enfermos:²⁰¹ precisamente los dos impactos que justificarían tal práctica.

‡ Hoy se habla de la “maldición” de los ensayos pequeños, unicéntricos, completados en los 1990s cuya agregación en diferentes revisiones sistemáticas y meta-análisis proveyó la base teórica para la elaboración de guías de uso de la Gln en distintos escenarios médico-quirúrgicos. Ha sido difícil encontrar beneficios tangibles de la suplementación con Gln tras la conducción de ensayos multicéntricos, transnacionales que han involucrado un efectivo muestral mayor.

§ Algunos investigadores han postulado que el cambio de las formulaciones de L-glutamina en favor de las que contienen dipéptidos puede explicar la ausencia de efectos tangibles de la suplementación con Gln.

Recomendaciones para la suplementación con glutamina en la citorreducción tumoral

Se han hecho recomendaciones sobre las cantidades a aportar de Gln como parte de los esquemas de apoyo nutricional. Se ha reafirmado la tolerancia y seguridad de la suplementación con Gln^{**}. El aporte de Gln no debería superar el 30% de las cantidades totales de aminoácidos suministrados mediante el esquema prescrito.²⁰²⁻²⁰³ La administración enteral de los dipéptidos de Gln debe hacerse a dosis de 30 gramos/día. Esta dosis diaria pudiera fragmentarse como 10 gramos cada 8 horas. Cantidades menores impiden observar los beneficios de la suplementación enteral.

Por vía parenteral la dosis diaria aceptada de administración es de 0.35 gramos de Gln por cada kilogramo de peso corporal, lo que equivale a $0.5 \text{ g.Kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$ del dipéptido.²⁰²⁻²⁰³ No se han encontrado efectos perniciosos con la suplementación de hasta 0.75 g/Kg/día de uno u otro dipéptido de Gln.²⁰²⁻²⁰³

CONCLUSIONES

Con el pasar de los años se ha acumulado un significativo caudal de experiencias sobre el uso de la Gln en distintos escenarios de la citorreducción tumoral. Las expectativas despertadas por ensayos clínicos completados con efectivos muestrales pequeños en centros señalados no se han visto realizadas en otros de carácter

multicéntrico y transnacional. La reinterpretación de los resultados observados recientemente ha reafirmado la seguridad del uso de las distintas formulaciones y preparaciones de Gln. La utilidad de la suplementación con Gln podría ser más bien casuística (antes que universal), sobre todo en aquellos pacientes que se han de operar y que muestran signos de deterioro nutricional. Por consiguiente, futuras investigaciones servirán para definir mejor los escenarios médico-quirúrgicos donde se podrían realizar los beneficios de la Gln como inmunonutriente dentro de las terapias citorreductoras.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por las recomendaciones y sugerencias hechas durante la redacción de este ensayo.

SUMMARY

Glutamine (Gln) participates in numerous biological functions ranging from maintenance of the body nitrogen (N) homeostasis to immunocompetence and response to aggression. Gln has been recognized as the most abundant conditionally essential aminoacid of the economy. Gln serum concentrations are depleted rapidly during aggression, injury and sepsis. Cancer cell acts a N trap, and competes against the healthy cell for availability and access to nutrients, Gln among them. Tissue depletion of Gln could affect the effectiveness of the different modalities of tumor cyto-reduction (TCR). Exogenous Gln supplementation has been proposed for treating reduced serum concentrations of this aminoacid, restoring affected biological functions, and securing the effectiveness of the cyto-reducing schemes. Exogenous Gln supplementation could also be used to promote grafting and proliferation of neutrophils subpopulations after bone marrow transplant (BMT). Treatment of mucositis, diarrhea and other side effects of TCR could

^{**} Una lectura desapasionada de los resultados del estudio REDOXs ha concluido que los beneficios de la suplementación con Gln se realizaron una vez completada la reanimación del paciente, y se comprobó la ausencia de falla orgánica. La suplementación con Gln se hizo solamente por vía parenteral, y a dosis de $0.3 - 0.5 \text{ g.Kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$. Curiosamente, muchos de los beneficiados con la suplementación parenteral con Gln fueron pacientes operados electivamente de cáncer de vías digestivas. Para más detalles: Consulte la referencia [204].

become a third application of exogenous Gln supplementation. Those patients in whom interruption of TCR in view of the experienced weight loss, reduction of lean body mass and increased risk of infection and sepsis could also be benefited from exogenous Gln supplementation. Indications for exogenous Gln supplementation should be extended to the required econometric considerations concerning the inclusion of this modality of nutritional support within TCR. Andrade Hernández MB, Chaug Solórzano MA, Andino Rodríguez FX, Rodríguez Veintimilla D. On the properties and uses of glutamine in tumor cytoreduction. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2017;27(2):430-464. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Glutamine / Tumor cytoreduction / Cancer / Surgery / Bone marrow transplant / Chemotherapy / Radiotherapy.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Newsholme P, Lima MMR, Procopio J, Pithon-Curi TC, Bazotte RB, Curi R. Glutamine and glutamate as vital metabolites. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36:153-63.
2. Souba WW, Herskowitz K, Austgen TR, Chen MK, Salloum RM. Glutamine nutrition: Theoretical considerations and therapeutic impact. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 1990;14(5 Suppl):S237-S243.
3. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M, van der Spoel HJJ, Zandstra DF. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med* 2001;27:84-90.
4. Rodas PC, Rooyackers O, Hebert C, Norberg Å, Wernerman J. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clin Sci* 2012;122:591-7.
5. Souba WW, Herskowitz K, Klimberg VS, Salloum RM, Plumley DA, Flynn TC, Copeland 3rd EM. The effects of sepsis and endotoxemia on gut glutamine metabolism. *Ann Surg* 1990;211:543-7.
6. Dudrick PS, Souba WW. Amino acids in surgical nutrition: Principles and practice. *Surg Clin North Am* 1991;71: 459-76.
7. Coster J, McCauley R, Hall J. Glutamine: Metabolism and application in nutrition support. *Asia Pac J Clin Nutr* 2004;13:25-31.
8. Mertes N, Schulzki C, Goeters C, Winde G, Benzing S, Kuhn KS; *et al.* Cost containment through L-alanyl-L-glutamine supplemented total parenteral nutrition after major abdominal surgery: A prospective randomized double-blind controlled study. *Clin Nutr* 2000;19: 395-401.
9. Dallas MJ, Bowling D, Roig JC, Auestad N, Neu J. Enteral glutamine supplementation for very-low-birth-weight infants decreases hospital costs. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 1998;22: 352-6.
10. Bozzetti, F. Perioperative nutritional management. *Proc Nutr Soc* 2011;70: 305-10 .
11. de Aguilar-Nascimento JE, Caporossi C, Dock-Nascimento DB, de Arruda IS, Moreno K. Oral glutamine in addition to parenteral nutrition improves mortality and the healing of high-output intestinal fistulas. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2007;22:672-6.
12. Wishart DS. Metabolomics: The principles and potential applications to transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5:2814-20.
13. Baue AE. Nutrition and metabolism in sepsis and multisystem organ failure. *Surg Clin North Am* 1991;71:549-65.
14. Mizock BA. Immunonutrition and critical illness: An update. *Nutrition* 2010;26:701-7.
15. Klimberg VS, McClellan JL. Glutamine, cancer, and its therapy. *Am J Surg* 1996; 172:418-24.
16. Savarese DM, Savy G, Vahdat L, Wischmeyer PE, Corey B. Prevention of

- chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. *Cancer Treat Rev* 2003;29:501-13.
17. Zaloga GP. Immune-enhancing enteral diets: Where's the beef? *Crit Care Med* 1998;26:1143-6.
 18. Stroster JA, Uranues S, Latifi R. Nutritional controversies in critical care: Revisiting enteral glutamine during critical illness and injury. *Cur Op Crit Care* 2015;21:527-30.
 19. Preiser JC, van Zanten AR, Berger MM, Biolo G, Casaer MP, Doig GS; *et al.* Metabolic and nutritional support of critically ill patients: Consensus and controversies. *Crit Care* 2015;19:35-42.
 20. Berger MM, Mechanick JI. Continuing controversy in the intensive care unit: Why tight glycemic control, nutrition support, and nutritional pharmacology are each necessary therapeutic considerations. *Cur Op Clin Nutr Metab Care* 2010;13:167-9.
 21. Santana Porbén S, Barreto Penié J. Metabolismo de los sustratos. En: *Nutrición enteral y parenteral* [Editores: Arenas Márquez H, Anaya Prado R]. McGraw Hill Interamericana. México: 2007.
 22. Joy KW. Ammonia, glutamine, and asparagine: A carbon-nitrogen interface. *Can J Botany* 1988;66:2103-9.
 23. Brunengraber H, Roe CR. Anaplerotic molecules: Current and future. *J Inher Metab Dis* 2006;29:327-31.
 24. Yang C, Ko B, Hensley CT, Jiang L, Wasti AT, Kim J; *et al.* Glutamine oxidation maintains the TCA cycle and cell survival during impaired mitochondrial pyruvate transport. *Mol Cell* 2014;56:414-24.
 25. Meister A. Glutamine synthetase of mammals. En: *The enzymes*. Volume 10. Academic Press. New York: 1974. pp 699-754.
 26. Chang TW, Goldberg AL. The metabolic fates of amino acids and the formation of glutamine in skeletal muscle. *J Biol Chem* 1978;253:3685-93.
 27. Souba WW, Herskowitz K, Plumley DA. Lung glutamine metabolism. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 1990;14(4 Suppl):S68-S70.
 28. Curthoys NP, Watford M. Regulation of glutaminase activity and glutamine metabolism. *Annu Rev Nutr* 1995;15:133-59.
 29. Nurjhan N, Bucci A, Perriello G, Stumvoll M, Dailey G, Bier DM; *et al.* Glutamine: A major gluconeogenic precursor and vehicle for interorgan carbon transport in man. *J Clin Invest* 1995;95:272-7.
 30. van Acker BA, von Meyenfeldt MF, van der Hulst RR, Hulsewé KW, Wagenmakers AJ, Deutz NE; *et al.* Glutamine: The pivot of our nitrogen economy? *JPEN J Parenter Enter Nutr* 1999;23(5 Suppl):S45-S48.
 31. Lacey JM, Wilmore DW. Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr Rev* 1990;48:297-309.
 32. Wernerman J, Hammarqvist F, Vinnars E. α -ketoglutarate and postoperative muscle catabolism. *The Lancet* 1990;335(8691):701-3.
 33. Ashy AA, Ardawi MSM. Glucose, glutamine, and ketone-body metabolism in human enterocytes. *Metabolism* 1988;37:602-9.
 34. Ardawi MS, Newsholme EA. Fuel utilization in colonocytes of the rat. *Biochem J* 1985;231:713-20.
 35. Newsholme EA, Carrie AL. Quantitative aspects of glucose and glutamine metabolism by intestinal cells. *Gut* 1994;35(1 Suppl):S13-S17.
 36. Verhoeven AJ, Iwaarden JF, Joseph SK, Meijer AJ. Control of rat-liver glutaminase by ammonia and pH. *FEBS J* 1983;133:241-4.
 37. Newsholme P, Curi R, Curi TP, Murphy CJ, Garcia C, de Melo MP. Glutamine metabolism by lymphocytes,

- macrophages, and neutrophils: Its importance in health and disease. *J Nutr Biochem* 1999;10:316-24.
38. Curi R, Newsholme P, Pithon-Curi TC, Pires de Melo M, Garcia C, Guimarães ARP. Metabolic fate of glutamine in lymphocytes, macrophages and neutrophils. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32:15-21.
39. Sumbilla CM, Zielke CL, Reed WD, Ozand PT, Zielke HR. Comparison of the oxidation of glutamine, glucose, ketone bodies and fatty acids by human diploid fibroblasts. *Biochim Biophys Acta* 1981;675:301-4.
40. Darmaun D, Matthews DE, Desjeux JF, Bier DM. Glutamine and glutamate nitrogen exchangeable pools in cultured fibroblasts: A stable isotope study. *J Cell Physiol* 1988;134:143-8.
41. Brand K, Fekl W, von Hintzenstern J, Langer K, Lupp P, Schoerner C. Metabolism of glutamine in lymphocytes. *Metabolism Clin Exp* 1989;38:29-33.
42. Bellows CF, Jaffe BM. Glutamine is essential for nitric oxide synthesis by murine macrophages. *J Surg Res* 1999; 86:213-9.
43. Furukawa S, Saito H, Fukatsu K, Hashiguchi Y, Inaba T, Lin MT; *et al.* Glutamine-enhanced bacterial killing by neutrophils from postoperative patients. *Nutrition* 1997;13:863-9.
44. Ruderman NB, Berger M. The formation of glutamine and alanine in skeletal muscle. *J Biol Chem* 1974;249:5500-6.
45. Curi R, Lagranha CJ, Doi SQ, Sellitti DF, Procópio J, Pithon-Curi TC; *et al.* Molecular mechanisms of glutamine action. *J Cell Physiol* 2005;204:392-401.
46. Cynober LA. Plasma amino acid levels with a note on membrane transport: Characteristics, regulation, and metabolic significance. *Nutrition* 2002; 18:761-6.
47. Bach SJ, Smith M. Glutamine: A nitrogen source in urea synthesis. *Biochem J* 1956;64:417-25.
48. Lund P, Wiggins D. The ornithine requirement of urea synthesis. Formation of ornithine from glutamine in hepatocytes. *Biochem J* 1986;239:773-6.
49. Wu G, Knabe DA, Flynn NE. Synthesis of citrulline from glutamine in pig enterocytes. *Biochem J* 1994;299(Pt 1): 115-22.
50. Hankard RG, Haymond MW, Darmaun D. Role of glutamine as a glucose precursor in fasting humans. *Diabetes* 1997;46:1535-41.
51. Richterich RW, Goldstein L. Distribution of glutamine metabolizing enzymes and production of urinary ammonia in the mammalian kidney. *Am J Physiol* 1958; 195:316-20.
52. Fonnum F. Glutamate: A neurotransmitter in mammalian brain. *J Neurochem* 1984;42:1-11.
53. Martin DL, Rimvall K. Regulation of γ -aminobutyric acid synthesis in the brain. *J Neurochem* 1993;60:395-407.
54. Watford M. Glutamine metabolism and function in relation to proline synthesis and the safety of glutamine and proline supplementation. *J Nutr* 2008;138: S2003-S2007.
55. McCauley R, Kong SE, Hall J. Glutamine and nucleotide metabolism within enterocytes. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 1998;22:105-11.
56. Cory JG, Cory AH. Critical roles of glutamine as nitrogen donors in purine and pyrimidine nucleotide synthesis: Asparaginase treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. In *Vivo* [Athens: Greece] 2006;20:587-9.
57. Krebs HA, Hems R, Tyler B. The regulation of folate and methionine metabolism. *Biochem J* 1976;158:341-8.
58. Wischmeyer PE. Glutamine and heat shock protein expression. *Nutrition* 2002;18:225-8.

59. Lindquist S, Craig EA. The heat-shock proteins. *Annu Rev Genet* 1988;22: 631-77.
60. Amores Sánchez MI, Medina MÁ. Glutamine as a precursor of glutathione, and oxidative stress. *Mol Genet Metab* 1999;67:100-5.
61. Matés JM, Pérez Gómez C, de Castro IN, Asenjo M, Márquez J. Glutamine and its relationship with intracellular redox status, oxidative stress and cell proliferation/death. *Int J Biochem Cell Biol* 2002;34:439-58.
62. Bellows CF, Jaffe BM. Glutamine is essential for nitric oxide synthesis by murine macrophages. *J Surg Res* 1999; 86:213-9.
63. Hibbs Jr JB, Taintor RR, Vavrin Z, Rachlin EM. Nitric oxide: A cytotoxic activated macrophage effector molecule. *Biochem Biophys Res Comm* 1988;157: 87-94.
64. Taylor L, Curthoys NP. Glutamine metabolism: Role in acid-base balance. *Biochem Mol Biol Edu* 2004;32: 291-304.
65. Rao R, Samak G. Role of glutamine in protection of intestinal epithelial tight junctions. *J Epithel Biol Pharmacol* 2012;5(M7 Suppl 1):47-54.
66. Forstner JF. Intestinal mucins in health and disease. *Digestion* 1978;17:234-63.
67. Li C, Buettger C, Kwagh J, Matter A, Daikhin Y, Nissim IB; *et al.* A signaling role of glutamine in insulin secretion. *J Biol Chem* 2004;279:13393-401.
68. Rohde T, MacLean DA, Klarlund Pedersen B. Glutamine, lymphocyte proliferation and cytokine production. *Scand J Immunol* 1996;44:648-50.
69. Yaqoob P, Calder PC. Cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells: Differential sensitivity to glutamine availability. *Cytokine* 1998; 10:790-4.
70. Smith RJ, Wilmore DW. Glutamine nutrition and requirements. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 1990;14(Suppl 4): S94-S99.
71. Hartmann R, Meisel H. Food-derived peptides with biological activity: from research to food applications. *Cur Op Biotechnol* 2007;18:163-9.
72. Speck JF. The enzymic synthesis of glutamine. *J Biol Chem* 1947;168:403-4.
73. Speck JF. The enzymatic synthesis of glutamine, a reaction utilizing adenosine triphosphate. *J Biol Chem* 1949;179: 1405-26.
74. Elliott WH. Studies on the enzymic synthesis of glutamine. *Biochem J* 1951; 49:106-12.
75. Felig P. The glucose-alanine cycle. *Metabolism* 1973;22:179-207.
76. Felig P, Pozefsk T, Marliss E, Cahill Jr GF. Alanine: Key role in gluconeogenesis. *Science* 1970;167(3920):1003-4.
77. Felig P, Marliss E, Pozefsky T, Cahill GF. Amino acid metabolism in the regulation of gluconeogenesis in man. *Am J Clin Nutr* 1970;23:986-92.
78. Eagle H. Amino acid metabolism in mammalian cell cultures. *Science* 1959; 130(3373):432-7.
79. Fürst P, Albers S, Sehle P. Stress-induced intracellular glutamine depletion. *Contr Infusion Ther Clin Nutr* 1987;17:117-36.
80. Ziegler TR, Smith RJ, Byrne TA, Wilmore DW. Potential role of glutamine supplementation in nutrition support. *Clin Nutr* 1993;12(Suppl): S82-S90.
81. Meacham CE, Morrison SJ. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature* 2013;501(7467):328-37.
82. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010;140:883-99.
83. DeBerardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, Thompson CB. The biology of cancer: Metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. *Cell Metab* 2008;7:11-20.

84. Shaw RJ. Glucose metabolism and cancer. *Cur Op Cell Biol* 2006;18: 598-608.
85. DeBerardinis RJ, Cheng T. Q's next: The diverse functions of glutamine in metabolism, cell biology and cancer. *Oncogene* 2010;29:313-24.
86. Matsuno T. Bioenergetics of tumor cells: Glutamine metabolism in tumor cell mitochondria. *Int J Biochem* 1987;19: 303-7.
87. Fenninger LD, Mider GB. Energy and nitrogen metabolism in cancer. En: *Advances in cancer research*. Volume 2. Academic Press. New York: 1954. pp. 229-253.
88. Yasutomi M. Advances in rectal cancer surgery in Japan. *Dis Colon Rectum* 1997;40(10 Suppl):S74-S79.
89. Kaufmann SH, Earnshaw WC. Induction of apoptosis by cancer chemotherapy. *Exp Cell Res* 2000;256:42-9.
90. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: Current advances and future directions. *Int J Medical Sci* 2012;9:193-9.
91. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:462-7.
92. Wanebo HJ, Glicksman AS, Vezeridis MP, Clark J, Tibbetts L, Koness RJ, Levy A. Preoperative chemotherapy, radiotherapy, and surgical resection of locally advanced pancreatic cancer. *Arch Surg* 2000;135:81-7.
93. Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE; *et al.* Bone-marrow transplantation. *N Engl J Med* 1975;292(17):895-902.
94. van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9(Suppl):S51-S63.
95. Harvey KB, Bothe A, Blackburn GL. Nutritional assessment and patient outcome during oncological therapy. *Cancer* 1979;43(Suppl 5):S2065-S2069.
96. Tchekmedyian NS. Costs and benefits of nutrition support in cancer. *Oncology [Huntington]* 1995;9:79-84.
97. Souba WW. Glutamine and cancer. *Ann Surg* 1993;218:715-28.
98. Kuhn KS, Muscaritoli M, Wischmeyer P, Stehle P. Glutamine as indispensable nutrient in oncology: Experimental and clinical evidence. *Eur J Nutr* 2010;49: 197-210.
99. Yoshida S, Kaibara A, Ishibashi N, Shirouzu K. Glutamine supplementation in cancer patients. *Nutrition* 2001;17: 766-8.
100. Bozzetti F, Biganzoli L, Gavazzi C, Cappuzzo F, Carnaghi C, Buzzoni R, Baietta E. Glutamine supplementation in cancer patients receiving chemotherapy: A double-blind randomized study. *Nutrition* 1997;13:748-51.
101. Gaurav K, Goel RK, Shukla M, Pandey M. Glutamine: A novel approach to chemotherapy-induced toxicity. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2012;33:13-20.
102. Schloerb PR, Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: A randomized, double-blind study. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 1999;23:117-22.
103. Kuskonmaz B, Yalcin S, Kucukbayrak O, Cetin N, Cetin M, Tezcan I, Uckan D. The effect of glutamine supplementation on hematopoietic stem cell transplant outcome in children: A case-control study. *Pediatr Transplant* 2008;12:47-51.
104. Fürst P, Pogan K, Stehle P. Glutamine dipeptides in clinical nutrition. *Nutrition* 1997;13:731-7.
105. Fürst P. New developments in glutamine delivery. *J Nutr* 2001;131(9 Suppl):S2562-S2568.
106. Hübl W, Druml W, Langer K, Lochs H. Influence of molecular structure and plasma hydrolysis on the metabolism of

- glutamine-containing dipeptides in humans. *Metab Clin Exp* 1989;38:59-62.
107. Daly JM, Weintraub FN, Shou J, Rosato EF, Lucia M. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg* 1995;221:327-38.
108. Mekhail TM, Adelstein DJ, Rybicki LA, Larto MA, Saxton JP, Lavertu P. Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma. *Cancer* 2001; 91:1785-90.
109. Nugent B, Lewis S, O'Sullivan JM. Enteral feeding methods for nutritional management in patients with head and neck cancers being treated with radiotherapy and/or chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(1): CD007904-CD007904.
110. Noe JE. L-glutamine use in the treatment and prevention of mucositis and cachexia: A naturopathic perspective. *Integrat Cancer Ther* 2009; 8:409-15.
111. Garlick PJ. Assessment of the safety of glutamine and other amino acids. *J Nutr* 2001;131(9 Suppl):S2556-S2561.
112. Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterol* 2002;122:1763-70.
113. Senkal M, Zumtobel V, Bauer KH, Marpe B, Wolfram G, Frei A; *et al.* Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: A prospective randomized study. *Arch Surg* 1999;134:1309-16.
114. Fujitani K, Tsujinaka T, Fujita J, Miyashiro I, Imamura H, Kimura Y; *et al.*; for the Osaka Gastrointestinal Cancer Chemotherapy Study Group. Prospective randomized trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer. *Brit J Surg* 2012;99:621-9.
115. Azman M, Mohd Yunus MR, Sulaiman S; *et al.* Enteral glutamine supplementation in surgical patients with head and neck malignancy: A randomized controlled trial. *Head Neck* 2015;37:1799-807.
116. Stableforth WD, Thomas S, Lewis SJ. A systematic review of the role of immunonutrition in patients undergoing surgery for head and neck cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009;38:103-10.
117. Suchner U, Kuhn KS; Fürst P. The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc* 2000;59:553-63.
118. Ren L, Zhu D, Wei Y, Pan X, Liang L, Xu J; *et al.* Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program attenuates stress and accelerates recovery in patients after radical resection for colorectal cancer: A prospective randomized controlled trial. *World J Surg* 2012;36:407-14.
119. Luketich JD, Pennathur A, Awais O, Levy RM, Keeley S, Shende M; *et al.* Outcomes after minimally invasive esophagectomy: Review of over 1,000 patients. *Ann Surg* 2012;256:95-103.
120. Anderson PM, Schroeder G, Skubitz KM. Oral glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy. *Cancer* 1998;83: 1433-9.
121. Kucuktulu E, Guner A, Kahraman I, Topbas M, Kucuktulu U. The protective effects of glutamine on radiation-induced diarrhea. *Support Care Cancer* 2013;21: 1071-5.
122. García de Lorenzo A, Zarazaga A, García Luna PP, González Huix F, López Martínez J, Miján A; *et al.* Clinical evidence for enteral nutritional support with glutamine. *Nutrition* 2003;19:805-11.

123. Vidal A, Calleja A, Ballesteros MD, Cano I. Efficacy of glutamine in the prevention of oral mucositis and acute radiation-induced esophagitis: A retrospective study. *Nutr Cancer* 2013; 65:424-9.
124. Sayles C, Hickerson SC, Bhat RR, Hall J, Garey KW, Trivedi MV. Oral glutamine in preventing treatment-related mucositis in adult patients with cancer: A systematic review. *Nutr Clin Pract* 2016;31:171-9.
125. Leung HWC, Chan ALF. Glutamine in alleviation of radiation-induced severe oral mucositis: A meta-analysis. *Nutr Cancer* 2016;68:734-42
126. Jebb SA, Osborne RJ, Maughan TS, Mohideen N, Mack P, Mort D; *et al.* 5-fluorouracil and folinic acid-induced mucositis: No effect of oral glutamine supplementation. *Brit J Cancer* 1994;70: 732-5.
127. Anderson PM, Ramsay NKC, 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.
128. Coghlin-Dickson TM, Wong RM, Negrin 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.
129. Canovas G, León-Sanz M, Gómez P, Valero MA, Gomis P, La Huerta JJ. Oral glutamine supplements in autologous hematopoietic transplant: Impact on gastrointestinal toxicity and plasma protein levels. *Haematologica* 2000;85: 1229-30.
130. Daniele B, Perrone F, Gallo C, Pignata S, De Martino S, De Vivo R; *et al.* Oral glutamine in the prevention of fluorouracil induced intestinal toxicity: A double blind, placebo controlled, randomised trial. *Gut* 2001;48:28-33.
131. Aquino VM, Harvey AR, Garvin JH, Godder KT, Nieder ML, Adams RH; *et al.*; for the Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium. A double-blind randomized placebo-controlled study of oral glutamine in the prevention of mucositis in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium study. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:611-6.
132. Kozjek NR, Kompan L, Soeters P, Oblak I, Mastnak DM, Mozina B; *et al.* Oral glutamine supplementation during preoperative radiochemotherapy in patients with rectal cancer: A randomised double blinded, placebo controlled pilot study. *Clin Nutr* 2011; 30:567-70.
133. Peterson DE, Jones JB, Petit RG. Randomized, placebo-controlled trial of *Safaris* for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer* 2007;109:322-31.
134. Topkan E, Parlak C, Topuk S, Pehlivan B. Influence of oral glutamine supplementation on survival outcomes of patients treated with concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2012;12:502. Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-12-502>. Fecha de última visita: 2 de Marzo del 2017.
135. Chattopadhyay S, Saha A, Azam M, Mukherjee A, Sur PK. Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: A prospective randomized study. *South Asian J Cancer* 2014;3:8-12.
136. Kanyilmaz G, Koc M, Aktan M, Temiz SA, Adli M. The effects of oral glutamine supplementation on clinical and survival outcomes of non-small cell cancer patients treated with chemoradiation therapy. *Int J Radiation*

- Oncol Biol Phys 2015;93(3 Suppl):E428. Disponible en: [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(15\)02370-6/abstract](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(15)02370-6/abstract). Fecha de última visita: 3 de Marzo del 2017.
137. Tsujimoto T, Yamamoto Y, Wasa M, Takenaka Y, Nakahara S, Takagi T; *et al.* L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Oncology Reports* 2015;33:33-9.
 138. Pattanayak L, Panda N, Dash MK, Mohanty S, Samantaray S. Management of chemoradiation-induced mucositis in head and neck cancers with oral glutamine. *J Global Oncol* 2016;2:200-6.
 139. Tanaka Y, Takahashi T, Yamaguchi K, Osada S, Shimokawa T, Yoshida K. Elemental diet plus glutamine for the prevention of mucositis in esophageal cancer patients receiving chemotherapy: A feasibility study. *Support Care Cancer* 2016;24:933-41.
 140. Ogata Y, Ishibashi N, Yamaguchi K, Uchida S, Kamei H, Nakayama G; *et al.* Preventive effects of amino-acid-rich elemental diet Elental® on chemotherapy-induced oral mucositis in patients with colorectal cancer: A prospective pilot study. *Support Care Cancer* 2016;24:783-9.
 141. Ziegler TR. Glutamine supplementation in cancer patients receiving bone marrow transplantation and high dose chemotherapy. *J Nutr* 2001;131(9 Suppl):S2578-S2584.
 142. Albers S, Wernerman J, Stehle P, Vinnars E, Furst P. Availability of amino acids supplied intravenously in healthy man as synthetic dipeptides: Kinetic evaluation of L-alanyl-L-glutamine and glycyl-L-tyrosine. *Clin Sci* 1988;75:463-8.
 143. Melis GC, Boelens PG, van der Sijp JR, Popovici T, De Bandt JP, Cynober L, van Leeuwen PA. The feeding route (enteral or parenteral) affects the plasma response of the dipeptide Ala-Gln and the amino acids glutamine, citrulline and arginine, with the administration of Ala-Gln in preoperative patients. *Brit J Nutr* 2005;94:19-26.
 144. Bozzetti F. Rationale and indications for preoperative feeding of malnourished surgical cancer patients. *Nutrition* 2002;18:953-9.
 145. O'Riordain MG, Fearon KC, Ross JA, Rogers P, Falconer JS, Bartolo DC; *et al.* Glutamine-supplemented total parenteral nutrition enhances T-lymphocyte response in surgical patients undergoing colorectal resection. *Ann Surg* 1994;220:212-21.
 146. Morlion BJ, Stehle P, Wachtler P, Siedhoff HP, Köller M, König W; *et al.* Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide after major abdominal surgery: A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Surg* 1998;227:302-8.
 147. Alivizatos V, Athanasopoulos P, Makris N, Karageorgos N. Early postoperative glutamine-supplemented parenteral nutrition versus enteral immunonutrition in cancer patients undergoing major gastrointestinal surgery. *J BUON*. 2005;10:119-22.
 148. Jo S, Choi SH, Heo JS; *et al.* Missing effect of glutamine supplementation on the surgical outcome after pancreaticoduodenectomy for periampullary tumors: A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *World J Surg* 2006;30:1974-82.
 149. Oguz M, Kerem M, Bedirli A, Menten BB, Sakrak O, Salman B, Bostanci H. L-alanyl-L-glutamine supplementation improves the outcome after colorectal surgery for cancer. *Colorectal Dis* 2007;9:515-20.
 150. Gianotti L, Braga M, Biffi R, Bozzetti F, Mariani L. Perioperative intravenous glutamine supplementation

- in major abdominal surgery for cancer: A randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2009;250:684-90.
151. Marton S, Ghosh S, Papp A, Bogar L, Koszegi T, Juhasz V; *et al.* Effect of glutamine in patients with esophagus resection. *Diseases Esophagus* 2010;23:106-11.
152. Lu CY, Shih YL, Sun LC, Chuang JF, Ma CJ, Chen FM; *et al.* The inflammatory modulation effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition in postoperative gastrointestinal cancer patients. *Am Surgeon* 2011;77:59-64.
153. Cui Y, Hu L, Liu YJ, Wu YM, Jing L. Intravenous alanyl-L-glutamine balances glucose-insulin homeostasis and facilitates recovery in patients undergoing colonic resection: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:212-8.
154. 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;12:7537-44.
155. Yue C, Tian W, Wang W, Huang Q, Zhao R, Zhao Y; *et al.* The impact of perioperative glutamine-supplemented parenteral nutrition on outcomes of patients undergoing abdominal surgery: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Am Surgeon* 2013;79:506-13.
156. Kang K, Shu XL, Zhang YS, Liu XL, Zhao J. Effect of glutamine enriched nutrition support on surgical patients with gastrointestinal tumor: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Chinese M J* 2015;128:245-51.
157. Bollhalder L, Pfeil AM, Tomonaga Y, Schwenkglenks M. A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation. *Clin Nutr* 2013;32:213-23.
158. Sandini M, Nespoli L, Oldani M, Bernasconi DP, Gianotti L. Effect of glutamine dipeptide supplementation on primary outcomes for elective major surgery: Systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2015;7:481-99.
159. van Zaanen HC, van der Lelie H, Timmer JG, Fürst P, Sauerwein HP. Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy-induced toxicity. *Cancer* 1994;74:2879-84.
160. Decker-Baumann C, Buhl K, Frohmüller S, Herbay AV, Dueck M, Schlag PM. Reduction of chemotherapy-induced side-effects by parenteral glutamine supplementation in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999;35:202-7.
161. Huang EY, Leung SW, Wang CJ, Chen HC, Sun LM, Fang FM; *et al.* Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: A pilot randomized trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000;46:535-9.
162. Scheid C, Hermann K, Kremer G, Holsing A, Heck G, Fuchs M; *et al.* Randomized, double-blind, controlled study of glycyl-glutamine-dipeptide in the parenteral nutrition of patients with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy. *Nutrition* 2004;20:249-54.
163. Cerchiatti LCA, Navigante AH, Lutteral MA. Double-blinded, placebo-controlled trial on intravenous l-alanyl-l-glutamine in the incidence of oral mucositis following chemo-radiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1330-7.
164. Sornsuvit C, Komindr S, Chuncharunee S; *et al.* Pilot study: Effects of parenteral glutamine dipeptide supplementation on neutrophil functions and prevention of chemotherapy-induced side-effects in acute myeloid leukaemia

- patients. *J Int Med Res* 2008;36:1383-91.
165. Yildirim ZK, Bidev D, Buyukavci M. Parenteral glutamine supplementation has no effect on chemotherapy-induced toxicity in children with non-Hodgkin Lymphoma. *J Pediatric Hematology/Oncology* 2013;35:371-6.
166. Chang YH, Yu MS, Wu KH, Hsu MC, Chiou YH, Wu HP; *et al.* Effectiveness of parenteral glutamine on methotrexate-induced oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Nutr Cancer* 2017;69:746-51.
167. Wang J, Li Y, Qi Y. Effect of glutamine-enriched nutritional support on intestinal mucosal barrier function, MMP-2, MMP-9 and immune function in patients with advanced gastric cancer during perioperative chemotherapy. *Oncol Lett* 2017;14:3606-14.
168. Gibson RJ, Keefe DM, Lalla RV, Bateman E, Blijlevens N, Fijlstra M; *et al.* Systematic review of agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21:313-26.
169. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A; *et al.* Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(4):CD000978. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21491378>. Fecha de última visita: 3 de Marzo del 2017.
170. Sun J, Wang H, Hu H. Glutamine for chemotherapy induced diarrhea: A meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr* 2012;21:380-5.
171. Jolfaie NR, Mirzaie S, Ghiasvand R, Askari G, Miraghajani M. The effect of glutamine intake on complications of colorectal and colon cancer treatment: A systematic review. *J Res Med Sci* 2015;20:910-8.
172. Ziegler TR. Glutamine supplementation in bone marrow transplantation. *Brit J Nutr* 2002;87(1 Suppl):S9-S15.
173. Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Iori AP, Fanelli FR. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 2002;75:183-90.
174. Crowther M. A review of the use of glutamine supplementation in the nutritional support of patients undergoing bone-marrow transplantation and traditional cancer therapy [Hot topics in parenteral nutrition]. *Proc Nutr Soc* 2009;68:269-73.
175. Ziegler TR, Benfell K, Smith RJ, Young LS, Brown E, Ferrari-Baliviera E; *et al.* Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 1990; 14(4 Suppl):S137-S146.
176. Young LS, Bye R, Scheltinga M, Ziegler TR, Jacobs DO, Wilmore DW. Patients receiving glutamine-supplemented intravenous feedings report an improvement in mood. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 1993;17:422-7.
177. Scheltinga MR, Young LS, Benfell K, Bye RL, Ziegler TR, Santos AA; *et al.* Glutamine-enriched intravenous feedings attenuate extracellular fluid expansion after a standard stress. *Ann Surg* 1991;214:385-93.
178. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, Scheltinga M, Hortos K, Bye R; *et al.* Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation: A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Int Med* 1992;116:821-8.
179. Schloerb PR, Amare M. Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications (a randomized,

- double-blind study). *JPEN J Parenter Enter Nutr* 1993;17:407-13.
180. MacBurney M, Young LS, Ziegler TR, Wilmore DW. A cost-evaluation of glutamine-supplemented parenteral nutrition in adult bone marrow transplant patients. *J Am Diet Assoc* 1994;94:1263-6.
181. Ziegler TR, Bye RL, Persinger RL, Young LS, Antin JH, Wilmore DW. Effects of glutamine supplementation on circulating lymphocytes after bone marrow transplantation: A pilot study. *Am J Med Sci* 1998;315:4-10.
182. 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.
183. Pytlik R, Benes P, Patorkova M. 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.
184. Piccirillo N, De Matteis S, Laurenti L, Chiusolo P, Sorà F, Pittiruti M; *et al.* Glutamine-enriched parenteral nutrition after autologous peripheral blood stem cell transplantation: Effects on immune reconstitution and mucositis. *Haematologica* 2003;88:192-200.
185. Blijlevens NMA, Donnelly JP, Naber AHJ, Schattenberg AVMB. A randomised, double-blinded, placebo-controlled, pilot study of parenteral glutamine for allogeneic stem cell transplant patients. *Support Care Cancer* 2005;13:790-6.
186. Sykorova A, Horacek J, Zak P, Kmonicek M, Bukac J, Maly J. A randomized, double blind comparative study of prophylactic parenteral nutritional support with or without glutamine in autologous stem cell transplantation for hematological malignancies- Three years' follow-up. *Neoplasma* 2005;52:476-82.
187. Kuskonmaz B, Yalcin S, Kucukbayrak O, Cetin N, Cetin M, Tezcan I, Uckan D. The effect of glutamine supplementation on hematopoietic stem cell transplant outcome in children: A case-control study. *Pediatr Transplant* 2008;12:47-51.
188. 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.
189. Pérez L, Fernández A, Valero MA, Gomis P, León M, Herreros A. Parenteral nutrition supplemented with glutamine in patients undergoing bone marrow transplantation. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2010;25:49-52.
190. Oliva JG, Pereyra F, Suárez JP, Ríos P, Breña J, Palacio JE. Eficacia de la glutamina parenteral en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2012;27:205-8.
191. Herrera AD, Alhambra MR, Manzano G, Molina MJ, Calañas A, Bahamondez R; *et al.* Use of glutamine in total parenteral nutrition of bone marrow transplant patients. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2015;31:1620-4.
192. Crowther M, Avenell A, Culligan DJ. Systematic review and meta-analyses of studies of glutamine supplementation in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:413-25.
193. Murray SM, Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1):CD002920.
194. Arfons LM, Lazarus HM. Total parenteral nutrition and hematopoietic

- stem cell transplantation: An expensive placebo? *Bone Marrow Transplant* 2005;36:281-8.
195. Heyland DK, Dhaliwal R, Day AG, Muscedere J, Drover J, Suchner U; *et al*; for the Canadian Critical Care Trials Group. REducing Deaths due to OXidative Stress (The REDOXS® Study): Rationale and study design for a randomized trial of glutamine and antioxidant supplementation in critically-ill patients. *Proc Nutr Soc* 2006;65: 250-63.
196. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE; *et al*; for the Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013;368(16):1489-1497.
197. van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR; *et al*. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: A randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:514-24.
198. Heyland DK, Elke G, Cook D, Berger MM, Wischmeyer PE, Albert M; *et al*; for the Canadian Critical Care Trials Group. Glutamine and antioxidants in the critically ill patient: A post hoc analysis of a large-scale randomized trial. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2015;39:401-9.
199. van Zanten AR, Hofman Z, Heyland DK. Consequences of the REDOXS and METAPLUS trials: The end of an era of glutamine and antioxidant supplementation for critically ill patients? *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2015;39:890-2.
200. McRae MP. Therapeutic benefits of glutamine: An umbrella review of meta-analyses. *Biomed Rep* 2017;6:576-84.
201. Wernerman J, Kirketeig T, Andersson B; *et al*; for the Scandinavian Critical Care Trials Group. Scandinavian Glutamine Trial: A pragmatic multi-centre randomised clinical trial of intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:812-8.
202. Ma CJ, Wang JY. Glutamine-enriched total parenteral nutrition and glutamine supplementation in gastrointestinal cancer patients. En: *Diet and Nutrition in Critical Care* [Editor: Rajendram R, Preedy VR, Patel VB]. Springer Science + Business Media. New York: 2015. pp 1841-51. Disponible en: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-1-4614-7836-2_60. Fecha de última visita: 3 de Febrero del 2017.
203. Tydeman Edwards R. Glutamine and its use in selected oncology settings. *South Afr J Clin Nutr* 2017;30:109-17.
204. Wischmeyer P. Glutamine supplementation in parenteral nutrition and intensive care unit patients: Are we throwing the baby out with the bathwater? *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2015;39:893-7.
205. Thompson KL, Elliott L, Fuchs-Tarlovsky V, Levin RM, Voss AC, Piemonte T. Oncology evidence-based nutrition practice guideline for adults. *J Acad Nutr Diet* 2017;117:297-310.
206. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C; *et al*. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2016;40:159-211.
207. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F; *et al*. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017;36:11-48.
208. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral. Soporte nutricional en el paciente adulto críticamente enfermo. Un consenso de

- práctica clínica. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2016;26(1 Supl 1):S1-S82. Disponible en: <http://www.revalnutricion.sld.cu/index.php/rcan/issue/view/4/showToc>. Fecha de última visita: 10 de Marzo del 2017.
209. Critical Care Nutrition. Canadian Clinical Practice Guidelines 2015. Disponible en: <http://www.criticalcarenutrition.com/docs/CPGs%202015/Summary%20CPGs%202015%20vs%202013.pdf>. Fecha de última visita: 14 de Septiembre del 2016.
210. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM; *et al*; for the Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer 2014;120:1453-61.
211. Sánchez Álvarez C, Zabarte Martínez de Aguirre M, Bordejé Laguna L. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Gastrointestinal surgery [Chapter 9]. Nutrición Hospitalaria [España] 2011;26(Supl 2): S41-S45.
212. Planas M, Fernández Ortega JF, Abilés J. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Oncohematological patient [Chapter 11]. Nutrición Hospitalaria [España] 2011; 26(Supl 2):S50-S53.