

Asociación Panameña de Nutrición Parenteral y Enteral. Ciudad Panamá. Panamá

SOBRE LOS USOS, APLICACIONES Y BENEFICIOS DE LAS SOLUCIONES PARENTERALES DE GLUTAMINA

Alfredo Matos Adames¹, Sergio Santana Porbén².

RESUMEN

El conocimiento de las propiedades farmacológicas de la glutamina (Gln) ha provisto el estímulo para el desarrollo de la Inmunonutrición como especialidad de la terapia nutricional y el apoyo nutricional mediante la inclusión de este aminoácido en productos enterales, o como soluciones de dipéptidos para la incorporación dentro de regímenes de nutrición parenteral. Varios cuerpos de expertos recomiendan el uso de los dipéptidos de Gln en situaciones clínico-quirúrgicas como el trauma y la cirugía de las vías digestivas. Varios estudios han sugerido beneficios tangibles tras el uso de los dipéptidos de Gln en estas situaciones. Sin embargo, el empleo de la Gln como fármacónutriente, y hasta la propia existencia de la especialidad de la Inmunonutrición, fueron puestos en duda tras los resultados de los ensayos REDOXS (Heyland *et al.*, 2013) y MetaPlus (van Zanten *et al.*, 2014), los que concluyeron que la administración exógena de Gln (en cualquier forma de presentación farmacéutica) podría significar un mayor riesgo de mortalidad para los pacientes críticamente enfermos. Los análisis *post-hoc* de los ensayos antes citados revelaron importantes falencias del diseño metodológico de los mismos, y una pobre definición de los objetivos de la suplementación exógena con Gln. En la resaca de los resultados de los ensayos REDOXS y MetaPlus se han conducido nuevos meta-análisis y revisiones sistémicas que confirman la efectividad de las soluciones de la Gln como parte de los esquemas de repleción nutricional que se conducen en las unidades de cuidados críticos. También se han emitido nuevas recomendaciones y pautas sobre la mejor selección de los pacientes que se beneficiarían máximamente de la administración de Gln, las precauciones que se deben observar con estos preparados farmacológicos, y las contraindicaciones para el uso de la Gln. Se avizora una nueva era de (re)descubrimientos del lugar de la Gln en la terapia nutricional. **Matos Adames A, Santana Porbén S. Sobre los usos, aplicaciones y beneficios de las soluciones parenterales de glutamina. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2019;29(2):450-486. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.**

Palabras clave: *Glutamina / Dipéptidos / Nutrición parenteral / Cuidados críticos.*

¹ Médico. Especialista en Cirugía General. Especialista en Cuidados Intensivos. Profesor de Medicina de la Universidad Médica de Panamá.

² Médico, Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica. Profesor asistente. Máster en Nutrición en Salud Pública.

Recibido: 4 de Julio del 2019. Aceptado: 14 de Agosto del 2019.

Alfredo Matos Adames. Asociación Panameña de Nutrición Parenteral y Enteral. Ciudad Panamá. República de Panamá.

Correo electrónico: alfredomatos28@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

La esencialidad de la glutamina (Gln) para la supervivencia y la proliferación celulares *in vitro* fue reportada por primera vez por Ehrensward *et al.* (1949);¹ y documentada *in extenso* por Eagle *et al.* (1956).² La Gln tenía que estar presente en el medio de cultivo en concentraciones superiores entre 10 – 100 veces a las de cualquier otro aminoácido para lograr la viabilidad de las células. El efecto de la Gln no podía ser replicado (ni tampoco reemplazado) por el ácido glutámico, ni por la glucosa. Los resultados de estos (y otros) trabajos condujeron al desarrollo de un primer medio de cultivo tisular que contenía, a la vez que factores esenciales de crecimiento, glucosa, y 19 aminoácidos (entre los que son esenciales y aquellos que no lo son) en cantidades cercanas a las fisiológicas, pero con una concentración supramáxima (del orden de los 2.0 mmol.L⁻¹) de Gln.³

Hoy se comprende que la Gln se utiliza rápidamente por subpoblaciones celulares del sistema inmune tales como los linfocitos, los macrófagos y los neutrófilos.⁴⁻⁶ La Gln es también el sustrato energético de células como los enterocitos y los colonocitos.⁷⁻⁹ Igualmente, la Gln es captada ávidamente por los fibroblastos: las células precursoras de los fibrocitos involucrados en los procesos de reparación y cicatrización tisulares.¹⁰⁻¹¹ Todas estas células consumen Gln preferencialmente gracias a la condición de este aminoácido como donante de átomos de carbono y nitrógeno. En virtud de lo anterior, se ha establecido a la Gln como un aminoácido condicionalmente esencial en situaciones de estrés metabólico, cuando la actividad metabólica de las subpoblaciones celulares antes mencionadas se incrementa notablemente como parte de los mecanismos de respuesta a la agresión.¹²⁻¹⁴

El reconocimiento de las propiedades químicas y farmacéuticas de la Gln ha conducido al desarrollo de aplicaciones fármaco-nutricionales para el uso en diversas situaciones clínico-quirúrgicas como la sepsis, el trauma, y la citorreducción tumoral.¹⁵⁻¹⁹ Se ha documentado que el uso de la Gln (bien sea vehiculada dentro de un producto enteral, como forma farmacológica unitaria, o como dipéptidos de alanina) ha contribuido a una menor tasa de complicaciones postquirúrgicas, una mayor supervivencia, y el acortamiento de la estadía hospitalaria; todo lo cual se traslada a menores costos de la atención médica.

En la primera mitad de los 2010s dos grupos de investigadores anunciaron independientemente la realización de sendos ensayos clínicos orientados a evaluar la efectividad de la administración conjunta de Gln + antioxidantes en pacientes críticamente enfermos complicados con falla orgánica y necesitados de ventilación mecánica (VM). El primero de ellos (identificado como REDOXS[®] en la literatura) preveía la administración concurrente de 0.5 g.Kg⁻¹.día⁻¹ de dipéptidos de Gln por vía parenteral junto con 42.5 g.día⁻¹ del aminoácido por la ruta enteral.²⁰⁻²¹ Por su parte, el segundo de los ensayos (que fue nombrado como MetaPlus[®]) propuso el uso de un producto enteral de alto contenido de nitrógeno proteico que fue suplementado con Gln junto con otros inmunonutrientes*.²² Se hipotetizaba que la Gln por sí misma podría reducir los días de VM, disminuir la tasa de mortalidad, y acortar la estancia en la UCI. La inclusión de antioxidantes en las soluciones de nutrientes solo haría potenciar el efecto del aminoácido.

Los resultados no fueron más desastrosos e inesperados. No solo la Gln no produjo cambios apreciables en los indicadores sanitarios propuestos, sino que

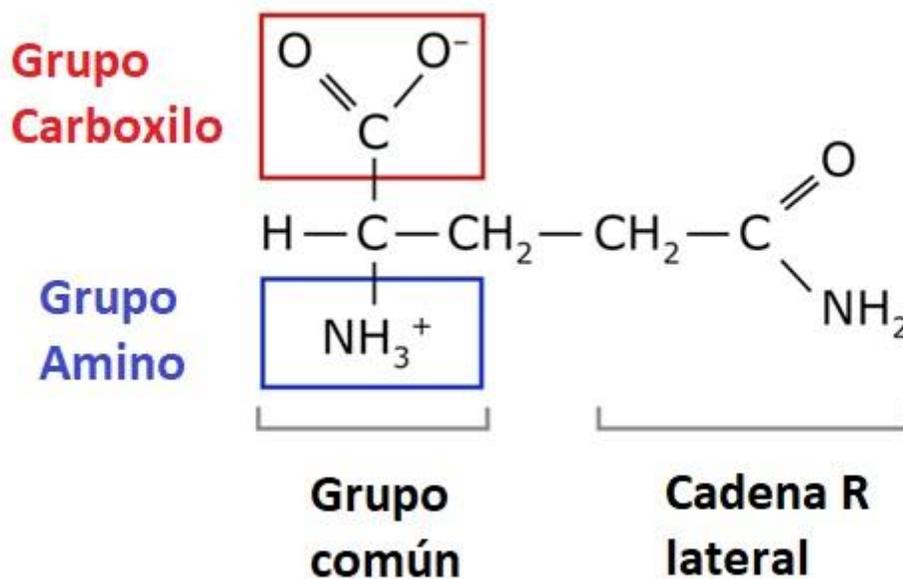
* El producto enteral no contenía arginina. Para más detalles: Consulte la referencia [22].

su uso se tradujo en una mayor mortalidad.²³ Todo parecía apuntar hacia el fracaso de la Inmunonutrición y la Fármacnutrición como los paradigmas de intervención nutricional que fueron promovidos activamente durante los anteriores 20 años.²⁴

perspectivas del papel de la Gln en la renutrición del paciente que evoluciona tras un drama especificado de los cuidados críticos.²⁸

En virtud de todo lo anteriormente dicho es que se redacta la presente revisión,

Figura 1. La glutamina. Estructura química.



Fuente: Elaboración propia de los autores.

Los análisis post-hoc de los resultados de los ensayos REDOXS y MetaPlus revelaron falencias en el diseño experimental, los propósitos de la investigación, y la selección de los pacientes;²⁵⁻²⁶ y condujeron a nuevos estudios sobre los beneficios y la efectividad de la Gln en las situaciones clínico-quirúrgicas de interés.²⁷ Los meta-análisis de estos estudios, y las revisiones sistemáticas acompañantes, ofrecieron nuevas

con la que se pretende contextualizar las experiencias acumuladas en el uso de la Gln en el tiempo transcurrido tras la conclusión de los ensayos REDOXS y MetaPlus, a la vez que definir las indicaciones (y como ejercicio complementario, las contraindicaciones) para la administración de este aminoácidos en situaciones clínico-quirúrgicas selectas.

La glutamina como un aminoácido condicionalmente esencial

La Gln es uno de los aminoácidos dibásicos del cuerpo, junto con la asparagina, la ornitina, y la lisina. Todos estos aminoácidos componen la familia de la glutamina, dentro de la cual se incluyen también el ácido glutámico y el ácido aspártico. Gracias a varias reacciones enzimáticas la Gln puede interconvertirse en los distintos miembros de esta familia, lo que ciertamente contribuye a una mejor utilización tisular.^{19,29}

La Gln es el más abundante aminoácido en el cuerpo humano, y representa cerca del 60% del *pool* corporal de los aminoácidos libremente circulantes.³⁰ El músculo esquelético contiene hasta el 90% de las cantidades corporales de este aminoácido. La Gln constituye cerca del 25% de los aminoácidos plasmáticos. Las concentraciones séricas de Gln se encuentran entre los 0.5 – 0.8 mmol.L⁻¹. En contraste, las cantidades presentes en el músculo esquelético alcanzan los 20 mmol.L⁻¹. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas de Gln no reflejan necesariamente las cantidades intracelulares de la misma.³¹⁻³³

La Gln es sintetizada mayormente en el músculo esquelético (y en menor cantidad en el pulmón) gracias a la actividad enzimática de la sintetasa de glutamina en presencia de ácido glutámico y amonio como precursores.³⁴⁻³⁵ Una vez sintetizada, la Gln es liberada hacia la sangre, de donde es captada rápidamente por las subpoblaciones celulares consumidoras como los enterocitos, los colonocitos, los fibroblastos, los linfocitos y los macrófagos. Una vez internalizada, gran parte de la Gln se convierte en ácido glutámico, ácido aspártico, ácido láctico y CO₂. El hígado y el riñón también consumen ávidamente la Gln recién sintetizada. En este punto, se ha de hacer notar que el hígado puede sintetizar

Gln a la vez que utilizarla. Sin embargo, en los estados post-absortivos el hígado puede mostrar poca producción neta de Gln.³⁶⁻³⁷ En condiciones fisiológicas, la tasa de aparición de Gln en la sangre puede alcanzar los 50 – 80 g.24 horas⁻¹. La biosíntesis de Gln se equipara con la utilización tisular del aminoácido.

En condiciones naturales, la dieta aporta cantidades más que suficientes de Gln para satisfacer los requerimientos diarios del aminoácido.³⁸ Sin embargo, las cantidades corporales de Gln se depletan dramáticamente durante los estados de estrés e hipercatabolismo debido al incremento súbito de los requerimientos del aminoácido por parte de las subpoblaciones celulares rápidamente proliferantes.³⁹ En tales estados, el músculo esquelético se convierte en un emisor neto de Gln, mientras que las concentraciones intramiocitarias del aminoácido disminuyen significativamente.⁴⁰ Es por esta razón que la reducción del *pool* muscular de Gln (que llega a ser del 50% de las cantidades presentes habitualmente) parece ser una característica distintiva del trauma, la agresión, la sepsis, el cáncer, y la cirugía complicada.⁴¹⁻⁴² Es más: mientras mayor sea el estrés y el catabolismo proteico, mayores serán las demandas corporales de Gln.⁴³⁻⁴⁴ Se hace evidente que la supervivencia del paciente dependerá del tamaño de la masa muscular esquelética: rebasado un valor crítico (que se ha hecho corresponder con un IMC < 14.0 Kg.m⁻²), el riesgo de mortalidad se incrementa exponencialmente.⁴⁵

En un enfermo no estresado metabólicamente, las cifras séricas de Gln se estiman entre 0.5 – 0.8 mmol.L⁻¹. En situaciones de estrés metabólico, tales cifras suelen hacerse aún menores. Se ha de recordar que las concentraciones séricas del aminoácido pudieran no reflejar el contenido tisular del mismo en el hígado y el músculo esquelético. No obstante, la reducción que ocurre en los valores basales de Gln puede

trasladarse a un peor pronóstico y una mayor mortalidad. En 80 pacientes críticamente enfermos, la tercera parte de ellos se presentó con valores séricos de Gln < 0.42 mmol.L⁻¹.⁴⁶ El comportamiento sérico de la Gln fue independiente del puntaje APACHE II:⁴⁶ hallazgo que indica que en aquellos pacientes críticamente enfermos con bajos puntajes APACHE II (y que significaría una baja prevalencia de desórdenes del medio interno) ya ocurre una depleción importante de la Gln sérica.⁴⁶ Fue llamativo entonces que, a contrapelo de la información brindada por el puntaje APACHE II, fuera 3 veces más probable que falleciera un paciente con una Gln sérica < 0.42 mmol.L⁻¹ (RR = 3.2; IC 95%: 1.7 – 6.3; $p < 0.05$).⁴⁶

Sobre la farmacología de la glutamina

En condiciones naturales, las soluciones parenterales de aminoácidos se componen con las formas cristalinas de los aminoácidos esenciales. Luego, es poco probable que una solución no especializada de aminoácidos ofrezca cantidades suficientes de Gln como para satisfacer los requerimientos elevados de la misma durante episodios de trauma, injuria y agresión. Por otro lado, las cantidades de Gln que pudieran incluirse en una solución farmacéutica de aminoácidos son inutilizadas después de la esterilización por calor.

Las preparaciones farmacéuticas que se destinen a la repleción nutricional parenteral se pueden “enriquecer” con Gln mediante la adición, bajo condiciones operacionales controladas, de L-glutamina. Tales preparaciones son bien toleradas por los pacientes, y hacen posible la distribución tisular del aminoácido, y la utilización periférica del mismo.⁴⁷ Las preparaciones así “enriquecidas” pueden ser almacenadas a 4°C durante 14 días sin que ocurran mermas significativas de las cantidades añadidas.⁴⁸

Las preparaciones farmacológicas destinadas a la repleción nutricional parenteral también se pueden “enriquecer” con soluciones contentivas de la Gln en forma de dipéptidos.⁴⁹ La presentación de la Gln como dipéptidos asegura una mayor estabilidad de las características físico-químicas del aminoácido, sin afectación de las propiedades biológicas del mismo. También se ha comprobado la seguridad de tales dipéptidos.⁵⁰ Se han descrito dipéptidos de Gln como alanil-glutamina (Ala-Gln), glicinil-glutamina (Gly-Gln) y acetil-glutamina (Ac-Gln). Una vez administrados por vía intravenosa, los dipéptidos son hidrolizados en el riñón, y la Gln liberada es puesta a disposición de la periferia. Tal parece que el músculo esquelético es un ávido consumidor de la Gln administrada de esta manera.⁴⁹⁻⁵⁰ La suplementación exógena con Gln se traslada a concentraciones séricas aumentadas del aminoácido en un efecto dosis-respuesta.⁵¹

Sobre los probables beneficios de la glutamina en el soporte nutricional

Dado que los pacientes críticamente enfermos se pueden presentar con niveles séricos disminuidos de Gln, al igual que concentraciones intramusculares reducidas del aminoácido (en virtud de la depleción de la masa muscular esquelética, la desnutrición y el hipercatabolismo); y que la disminución de la Gln se puede trasladar a una peor evolución y una mayor mortalidad, entonces sería natural anticipar que la repleción exógena del aminoácido trajera como consecuencia una mejor evolución, una menor tasa de complicaciones, y una superior supervivencia.⁵²⁻⁵³

La Gln está involucrada en numerosas funciones celulares, entre ellas el mantenimiento del equilibrio ácido-básico, la actividad antioxidante, y la síntesis de macromoléculas indispensables en la homeostasis como los neurotransmisores y

los ácidos nucleicos.⁵⁴ La Gln participa en los mecanismos de preservación de la función metabólica tisular en estados de estrés, sostiene la producción de ATP después de la sepsis y la injuria, provee a las subpoblaciones celulares en rápido crecimiento y proliferación de átomos de carbono y nitrógeno, y ayuda a atenuar la resistencia a la insulina. La Gln protege también a las células y los tejidos de la injuria y la agresión a través de la expresión aumentada de las proteínas HSP (del inglés *Heat-Shock-Proteins*), la atenuación de la disfunción de la barrera intestinal, y la disminución de la apoptosis.⁵⁵

sistema inmune a la vez que como agente anti-inflamatorio, al atenuar la liberación de citoquinas y el factor nuclear kappa B (NF-kB), y con ello, inhibir la activación por la quinasa del estrés.⁵⁸⁻⁵⁹

Se ha acumulado una abundante literatura sobre los efectos y los beneficios de la suplementación con Gln (en cualquiera de las formas farmacéuticas anteriormente descritas) en las distintas esferas de la atención médica y quirúrgica.⁶⁰⁻⁶¹ Se han reconocido los efectos positivos de la adición de Gln a los esquemas NP que se administran en varias subpoblaciones de pacientes críticos, como serían los

Tabla 1. Efectos de la administración de glutamina en modelos experimentales. No se pretende que la lista sea exhaustiva. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo.

Modelo experimental	Hallazgos
Atrofia mucosa intestinal asociada a la NPT	Reducción de la permeabilidad de la mucosa GI
Sepsis a Gram-negativos	Reducción del daño de la mucosa GI Aumento de la síntesis de proteínas
Isquemia-reperfusión intestinal	Disminución de la peroxidación lipídica Preservación del glutatión tisular
Síndrome de intestino corto	Disminución de la diarrea Aumento del crecimiento de la mucosa GI
Cáncer	Disminución del catabolismo proteico Aumento de la síntesis muscular de proteínas
Radio- y quimio-terapia	Disminución de la enteritis Disminución de la enterocolitis

Fuente: Referencia [52].

Asimismo, la Gln también está involucrada en los mecanismos de protección de células y tejidos contra las especies reactivas de oxígeno (EROs). La administración exógena de Gln puede provocar un aumento de la actividad glutatión deshidrogenasa (GSH),⁵⁶ a la vez que la atenuación de la expresión de la actividad de la sintasa inducible de óxido nitroso (iNOS), en respuesta al estrés, la sepsis y la injuria.⁵⁷ Igualmente, la Gln actúa como un regulador de la actividad del

quemados, los aquejados por trauma, sepsis, y pancreatitis aguda, y los que evolucionan después de una cirugía de alto impacto metabólico.

La suplementación con Gln podría mejorar la homeostasis de la glucosa durante la respuesta al trauma, lo que traería consigo un riesgo menor de complicaciones, incluidas las infecciones intrahospitalarias; así como un menor uso de la insulino-terapia.⁶²⁻⁶³ Grintescu *et al.* (2015) examinaron el efecto de las soluciones de

dipéptidos de Gln en la utilización periférica de glucosa después del trauma.⁶⁴ Los pacientes suplementados con Gln podrían tener un número menor de episodios de hiperglicemia (*No suplementados*: 51.2% vs. *Suplementados*: 36.6%; $\Delta = +14.6\%$; $p > 0.05$), y por extensión requerimientos disminuidos de insulina; y el uso de dosis menores de la hormona (*No suplementados*: 63 ± 20 U.día⁻¹ vs. *Suplementados*: 44 ± 17 U.día⁻¹; $\Delta = +19$ U.día⁻¹; $p < 0.05$); respectivamente.⁶⁴

Otro estudio reciente también demostró que el uso de dipéptidos de Gln se asocia con un número menor de episodios de hiperglicemia (Glicemia basal ≥ 13.9 mmol.L⁻¹ \equiv 250 mg.dL⁻¹) en adultos que evolucionan después de una cirugía electiva del sistema cardiovascular y el tubo gastrointestinal (*Suplementados*: 14 eventos/1,000 días de hospitalización vs. *No suplementados*: 28 eventos; $p < 0.05$).⁶⁵ El efecto de los dipéptidos de Gln sobre la utilización periférica de glucosa tras la

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

Autores	Condición	Dosis	Beneficios observados
Hammarqvist et al. (1990) Ref.: [67]	Colecistectomía electiva	0.35 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	↓ depleción de las concentraciones intramusculares de Gln ↓ pérdidas de N urinario Mejoría de la síntesis de proteínas musculares
Karwowska <i>et al.</i> (2001) Ref.: [68]	Aneurisma aórtico	0.20 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	↓ estadía hospitalaria Sin cambios en la mortalidad hospitalaria Sin cambios en la tasa de complicaciones postquirúrgicas Sin cambios en la tasa de infecciones post-quirúrgicas
Alves et al. (2010) Ref.: [69]	Insuficiencia arterial periférica	0.50 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	Mejoría de la respuesta antioxidante Mejoría de la protección contra la peroxidación lipídica Mejoría de la utilización muscular de la glucosa Mejoría del daño muscular
Ziegler <i>et al.</i> (2016) Ref.: [65]	Cirugía cardiovascular Cirugía gastrointestinal	0.50 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	↓ tasa de episodios de hiperglicemia Sin cambios en el número de septicemias Sin cambios en la mortalidad hospitalaria Sin cambios en la mortalidad a los 6 meses

Fuente: Elaboración propia de los autores.

cirugía podría observarse incluso con dos dosis ($0.5 \text{ g.Kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$) del dipéptido: la primera dosis 24 horas antes del acto quirúrgico, y la segunda 1 hora antes del mismo.⁶⁶

La Tabla 2 muestra los resultados de la suplementación parenteral con Gln en la cirugía electiva no vinculada con la citorreducción tumoral. En virtud de las propiedades de la Gln como sustrato energético y metabólico del enterocito, a la vez que facilitadora de la utilización periférica de la glucosa y protectora de la integridad de la mucosa intestinal, la suplementación con Gln podría ser un estándar en la prevención de las complicaciones después de la cirugía electiva. Los estudios reseñados muestran que la suplementación con Gln puede mejorar el metabolismo corporal y muscular y la utilización periférica de la glucosa, a la vez que reducir las pérdidas urinarias de nitrógeno; y restaurar la respuesta antioxidante postquirúrgica. Sin embargo, es poco probable que tales efectos metabólicos se trasladen a cambios palpables de los indicadores sanitarios como la tasa de infecciones post-quirúrgicas y la estadía hospitalaria.

La citorreducción tumoral quirúrgica electiva (CRTQE) es siempre considerada un proceder de alto impacto metabólico. El paciente puede llegar al momento quirúrgico con desnutrición variable debida, entre otras cosas, al impacto de la enfermedad neoplásica sobre el metabolismo corporal y la utilización periférica de los nutrientes administrados, y la composición corporal. Son frecuentes las complicaciones post-operatorias en estos enfermos como la dehiscencia de las anastomosis, la fístula y la peritonitis.⁷⁰⁻⁷² Luego, la suplementación con Gln podría servir para mejorar el resultado de la CRTQE, y asegurarle al enfermo una mejor evolución post-operatoria.

La Tabla 3 muestra los efectos de la suplementación con Gln como parte de la CRTQE. El impacto de la suplementación con Gln fue discutido previamente.¹⁹ La suplementación parenteral con Gln es tolerada por el paciente, y puede resultar en la disminución de las pérdidas urinarias de nitrógeno, la reducción de las complicaciones post-quirúrgicas (infecciones incluidas), el acortamiento de la estadía hospitalaria, y el achicamiento de los costos hospitalarios. Sin embargo, llama la atención que 4 de los 17 estudios reseñados no ofrecieron beneficios netos después de la suplementación con Gln.

Los estudios discutidos en las secciones precedentes se refieren a ensayos clínicos conducidos en centros únicos. A los fines de tener una visión abarcadora de los posibles beneficios de la suplementación parenteral con Gln sobre la actividad quirúrgica, se han conducido en las décadas transcurridas varias revisiones temáticas seguidas de meta-análisis.

Wilmore (2001) reunió 6 ensayos clínicos con 314 pacientes para examinar el efecto de la suplementación con Gln sobre los resultados de la cirugía electiva,⁹⁰ y demostró que puede acortar la estadía hospitalaria. El meta-análisis completado incluyó diversas modalidades de la cirugía electiva, entre ellas la cirugía vascular y la CRTQE.⁹⁰

Jiang *et al.* (2004) realizaron un segundo meta-análisis con 13 ensayos clínicos conducidos con 355 pacientes atendidos en diferentes instituciones médicas de Europa y Asia con similar objetivo de evaluar el efecto de la suplementación con Gln sobre los resultados de la cirugía electiva.⁹¹ También la CRTQE constituyó una proporción importante del meta-análisis.⁹² La suplementación parenteral con Gln se asoció con disminución de la estadía hospitalaria y la tasa de infecciones postquirúrgicas.⁹¹

Tabla 3. 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
Stehle <i>et al.</i> (1989) Ref.: [73]	Cáncer colorrectal	0.34 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	↓ pérdidas de N urinario ↑ concentraciones intramusculares de Gln
O'Riordain <i>et al.</i> (1994) Ref.: [74]	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.: [75]	Cáncer colorrectal [¶]	0.30 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	No efectos adversos ↓ pérdidas urinarias de nitrógeno ↓ estadía hospitalaria
Jiang <i>et al.</i> (1999) Ref.: [76]	Tumores de vías digestivas [¶]	0.50 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	↓ permeabilidad intestinal ↓ pérdidas de N urinario ↓ estadía hospitalaria Sin efectos sobre la tasa de infecciones postquirúrgicas
Mertes <i>et al.</i> (2000) Ref.: [77]	Tumores de vías digestivas [¶]	0.50 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	↓ pérdidas urinarias de nitrógeno Mejoría del balance nitrogenado ↑ concentraciones séricas de glutamina ↓ estadía hospitalaria
Neri <i>et al.</i> (2001) Ref.: [78]	Tumores de vías digestivas	0.30 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	↓ estadía hospitalaria No efecto sobre la mortalidad hospitalaria
Spittler <i>et al.</i> (2001) Ref.: [79]	Tumores de vías digestivas [¶]	Ala-Gln: 0.50 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹ Gly-Gln: [¥] 0.50 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	Mejoría de la proliferación de monocitos y la expresión de las proteínas HLA/DR ↓ estadía hospitalaria No efecto sobre la mortalidad hospitalaria
Exner <i>et al.</i> (2003) Ref.: [80]	Tumores de vías digestivas [¶]	Ala-Gln: 0.50 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹ Gly-Gln: [¥] 0.50 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	Restauración de la inmunocompetencia post-quirúrgica Sin cambios en la estadía hospitalaria
Alvizatos <i>et al.</i> (2005) Ref.: [81]	Tumores de vías digestivas	0.30 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹ [§]	Sin beneficios netos

Fuente: Tabla reproducida, modificada, y ampliada de: Referencia [19].

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

[§] La suplementación parenteral con glutamina se inició en el post-operatorio inmediato.⁷²

[¶] La serie de estudio se restringió a pacientes sin deterioro nutricional.⁷⁶

[§] Solo se administraron dos dosis del dipéptido: la primera 24 horas antes del acto quirúrgico, y la segunda 1 hora antes del mismo.⁶⁶

[¥] Los cambios podrían depender de la composición química del dipéptido de Gln.

Tabla 3. Usos de la suplementación parenteral con glutamina como parte de la citorreducción tumoral quirúrgica electiva. No se pretende que la lista sea exhaustiva (Continuación).

Autores	Condición	Dosis	Beneficios observados
Yao <i>et al.</i> (2005) Ref.: [82]	Tumores de vías digestivas [¶]	0.30 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹ §	Mejoría de la capacidad humoral de inactivación de endotoxinas ↑ concentraciones séricas del factor soluble CD14 ↓ estadía hospitalaria
Jo <i>et al.</i> (2006) Ref.: [83]	Tumores periampulares	0.20 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	Sin beneficios netos
Oguz <i>et al.</i> (2007) Ref.: [84]	Cáncer colorrectal	1.00 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	No eventos adversos ↓ estadía hospitalaria ↓ tasa de abscesos intraabdominales ↓ infección herida quirúrgica ↓ dehiscencia herida quirúrgica
Yeh <i>et al.</i> (2008) Ref.: [85]	Tumores de vías digestivas [¶]	0.30 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	Mejoría de los indicadores de la respuesta inmune Mejoría de los indicadores del estado nutricional Sin cambios en la mortalidad hospitalaria Sin cambios en la estadía hospitalaria
Gianotti <i>et al.</i> (2009) Ref.: [86]	Cáncer gastrointestinal φ	0.40 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	Sin beneficios netos
Fan <i>et al.</i> (2009) Ref.: [87]	Tumores de vías digestivas [¶]	0.30 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	Mejoría de la respuesta antioxidante Mejoría de la albúmina sérica Sin cambios en el cociente CD4/CD8 Sin cambios en las concentraciones séricas de inmunoglobulinas Sin cambios en la estadía hospitalaria
Marton <i>et al.</i> (2010) Ref.: [88]	Cáncer de esófago	0.50 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	Sin beneficios netos
Lu <i>et al.</i> (2011) Ref.: [89]	Cáncer gastrointestinal	0.30 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.: [66]	Cáncer colorrectal	0.50 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹ §	Mejoría de la resistencia a la insulina ↓ TNF ↓ estadía hospitalaria

Fuente: Tabla reproducida, modificada, y ampliada de: Referencia [19].

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

[§] La suplementación parenteral con glutamina se inició en el post-operatorio inmediato.⁷²

^φ La serie de estudio se restringió a pacientes sin deterioro nutricional.⁷⁶

[§] Solo se administraron dos dosis del dipéptido: la primera 24 horas antes del acto quirúrgico, y la segunda 1 hora antes del mismo.⁶⁶

[¥] Los cambios podrían depender de la composición química del dipéptido de Gln.

Por su parte, Zheng *et al.* (2006) condujeron otro meta-análisis para examinar el efecto de los dipéptidos de Gln en la cirugía abdominal.⁹² Para ello, reunieron 9 ensayos clínicos que involucraron a 373 enfermos. Los pacientes en los que se completó una CRTQE constituyeron la mayoría de los incluidos en este meta-análisis.⁹² La suplementación con dipéptidos de Gln fue segura, y se asoció a un mejor balance nitrogenado acumulado, una reducción de la ocurrencia de infecciones post-quirúrgicas, y el acortamiento de la estadía hospitalaria.⁹²

Wang *et al.* (2010) condujeron un meta-análisis para evaluar el impacto de la administración parenteral de dipéptidos de Gln sobre el resultado de la cirugía de alto impacto metabólico.⁹³ Se agregaron 14 estudios publicados entre 1990 – 2007 que reunieron 587 pacientes. Se comprobó que la suplementación con Gln puede acortar la estadía hospitalaria y disminuir la tasa de infecciones post-operatorias, y que el efecto beneficioso podría observarse con tan solo 5 días de suplementación.⁹³

Yue *et al.* (2013) agregaron 16 ensayos clínicos aleatorios hechos con 773 pacientes, y que se publicaron entre 1994 – 2011 sobre el efecto de la suplementación parenteral con dipéptidos de Gln en pacientes que fueron operados electivamente del tracto gastrointestinal (TGI).⁹⁴ El esquema prescribió 0.18 – 1.00 g.Kg⁻¹.día⁻¹ del dipéptido Ala-Gln como parte del esquema NP durante 1 – 7 días. El tratamiento con Gln disminuyó las infecciones en un 52.0%, y la estadía hospitalaria en 3.3 días.⁹⁴

Finalmente, Kang *et al.* (2015)⁹⁵ y Sandini *et al.* (2015)⁹⁶ completaron dos sendos nuevos meta-análisis con los ensayos clínicos publicados en las últimas dos décadas sobre la respuesta post-quirúrgica a la suplementación con Gln. Kang *et al.* (2015) reunieron 13 ensayos clínicos con 1,034 pacientes operados electivamente por tumores gastrointestinales que recibieron

diferentes esquemas de suplementación con Gln (*Oral*: 30 g.día⁻¹ | *Enteral*: 0.2 – 1.0 g.Kg⁻¹.día⁻¹ | *Parenteral*: 0.3 – 0.5 g.Kg⁻¹.día⁻¹) como parte de los esquemas perioperatorios de apoyo nutricional.⁹⁵ La inclusión de Gln en el esquema de apoyo nutricional se trasladó a concentraciones séricas superiores de las proteínas secretoras hepáticas y las inmunoglobulinas (indicando con ello una mejor respuesta inmune humoral y la atenuación de la respuesta inflamatoria sistémica), y el aumento del número de linfocitos CD3 y el cociente CD4/CD8 (esto es, una mejor respuesta inmune celular).⁹⁵ El uso de la Gln también se tradujo en una menor tasa de infecciones post-quirúrgicas, y el acortamiento de la estadía hospitalaria.⁹⁵ Estos hallazgos son interesantes si se tiene en cuenta la heterogeneidad demográfica y clínica de los pacientes examinados, así como la diversidad de esquemas de apoyo nutricional conducidos en ellos, y de las dosis administradas de Gln. No obstante, el estudio pudiera ser criticado por cuanto 9 de los 13 ensayos reunidos en el meta-análisis tuvieron lugar en hospitales de China.

Por su parte, Sandini *et al.* (2015) agregaron 19 artículos publicados entre 1994 – 2011 que emplearon una dosis de Gln de 0.18 – 0.50 g.Kg⁻¹.día⁻¹ en 1,243 enfermos.⁹⁶ La suplementación con Gln se tradujo en una reducción de la hospitalización en 2.7 días, pero sin cambios en la morbimortalidad.⁹⁶ Se ha de destacar que 17 de los 19 estudios reunidos trataron el efecto de la suplementación con Gln en la CRTQE. Asimismo, los autores declararon que la calidad metodológica promedio de los estudios reseñados era de media a baja.⁹⁶

Los cuidados críticos agrupan varias categorías de enfermos en situaciones límites para la vida, como la sepsis sistémica, la falla múltiple de órganos, y la insuficiencia ventilatoria aguda y el distrés respiratorio. En congruencia con ello, en estos enfermos se conducen protocolos farmacológicos e

instrumentales para sostener las funciones vitales, y con ello, asegurar la supervivencia de los mismos. Es solo natural que los pacientes críticamente enfermos sean una diana de la suplementación con Gln a fin de mejorar la respuesta a las terapias administradas.⁹⁷⁻⁹⁸ La suplementación con Gln redundaría en la protección de la integridad de la mucosa intestinal, y con ello, una menor traslocación bacteriana; la contención de la falla orgánica, la atenuación de la resistencia periférica a la insulina, y la reducción de la respuesta inflamatoria sistémica, entre otros beneficios.⁹⁸⁻⁹⁹ Un mejor tratamiento del evento crítico se trasladaría a una tasa menor de complicaciones, una estadía acortada en la UCI hospitalaria, y una mayor supervivencia. Igualmente, la suplementación con Gln se acompañaría de un menor uso de los recursos de la UCI (entre ellos la ventilación mecánica), y costos disminuidos de la atención médica.⁹⁷⁻⁹⁹

La Tabla 4 relaciona los ensayos clínicos conducidos para evaluar el impacto de la suplementación parenteral con Gln en diversas subpoblaciones de pacientes críticamente enfermos. Todos (con la sola excepción del estudio francés⁶³) fueron ensayos *intramuros*. Las subpoblaciones intervenidas se correspondieron con diferentes perfiles de los cuidados críticos como las complicaciones post-operatorias, la sepsis, la peritonitis, y el trauma. La repercusión de estos eventos sobre el estado de salud del enfermo fue desigual, si se juzga de la variabilidad de los índices empleados en la evaluación del estado clínico y fisiopatológico del mismo. Tomados en su conjunto, los resultados de los ensayos reseñados apuntan hacia la posibilidad de que la suplementación con Gln contribuye a una menor tasa de infecciones nosocomiales (tales como la neumonía y la septicemia secundaria a catéteres venosos centrales), una menor

mortalidad hospitalaria, y una mayor supervivencia 6 meses después del egreso hospitalario. Como se reportó en párrafos anteriores, la suplementación con Gln pudiera mejorar la resistencia a la insulina, y con ello, la utilización periférica de la glucosa, eventos moleculares que pudieran trasladarse a un riesgo menor de complicaciones. Sin embargo, llama la atención de que 3 de los 12 ensayos examinados no reflejaron beneficio alguno después del uso de los preparados parenterales de Gln.

Varias revisiones temáticas seguidas de meta-análisis han evaluado los beneficios de la suplementación con Gln en los pacientes críticamente enfermos. Novak *et al.* (2002)¹¹¹ agregaron 14 estudios que totalizaron 751 pacientes para evaluar el efecto de la Gln en los atendidos en las UCIs hospitalarias, y los que evolucionaron tras el completamiento de un proceder quirúrgico (se hubieran complicado o no). El meta-análisis también reunió pacientes que fueron suplementados tanto por vía enteral como parenteral. No importa la heterogeneidad encontrada en la serie de estudio, la suplementación con Gln pudiera acortar la estadía hospitalaria y reducir la tasa de complicaciones e infecciones.¹¹¹ Es probable también que el beneficio sea máximo en los pacientes operados electivamente, y los que son suplementados por vía parenteral, y dentro de éstos, los que reciben dosis superiores del aminoácido.¹¹¹

Tabla 4. Usos de la suplementación parenteral con glutamina como parte del apoyo nutricional en pacientes críticamente enfermos. No se pretende que la lista sea exhaustiva.

Autores	Condición	Dosis	Beneficios observados
Griffiths <i>et al.</i> (1997) Ref.: [100]	Pacientes críticamente enfermos APACHE II > 10	0.26 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	↓ mortalidad hospitalaria ↑ supervivencia a los 6 meses del egreso ↓ tasa de uso de los recursos de UCI ↓ costos médicos
Powell-Tuck <i>et al.</i> (1999) Ref.: [101]	Pacientes críticamente enfermos	0.26 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	↓ estadía hospitalaria Sin cambios en la tasa de infecciones hospitalarias Sin cambios en la mortalidad hospitalaria
Griffiths <i>et al.</i> (2002a) Ref.: [102]	Pacientes críticamente enfermos	0.26 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	↓ mortalidad hospitalaria ↑ supervivencia a los 6 meses del egreso
Griffiths <i>et al.</i> (2002b) Ref.: [103]	Pacientes críticamente enfermos	0.26 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	↓ mortalidad hospitalaria Sin cambios en la tasa de infecciones hospitalarias ↑ supervivencia a los 6 meses del egreso
Goeters <i>et al.</i> (2002) Ref.: [104]	Pacientes críticamente enfermos	0.30 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	Mejoría de las concentraciones séricas de Gln ↓ mortalidad a los 6 meses
Fuentes Orozco <i>et al.</i> (2004) Ref.: [105]	Peritonitis secundaria	0.40 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	↓ tasa de infecciones secundarias Sin cambios en la mortalidad hospitalaria Sin cambios en la estadía hospitalaria
Dechelotte P <i>et al.</i> (2006) Ref.: [63]	APACHE II = 30	0.50 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	Mejoría de la resistencia a la insulina ↓ infecciones hospitalarias ↓ neumonía No cambios sobre la mortalidad hospitalaria No cambios sobre la supervivencia a los 6 meses del egreso

Fuente: Elaboración propia de los autores.

Tabla 4. Usos de la suplementación parenteral con glutamina como parte del apoyo nutricional en pacientes críticamente enfermos. No se pretende que la lista sea exhaustiva (Continuación).

Autores	Condición	Dosis	Beneficios observados
Estívariz <i>et al.</i> (2008) Ref.: [106]	Cirugía complicada de grandes vasos y vías digestivas [‡] SAPS II: 13.3 ± 1.3	0.50 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	↑ concentraciones séricas de Gln <u>En la necrosis pancreática:</u> Sin cambios en la tasa de infecciones hospitalarias <u>En los otros casos:</u> ↓ tasa de infecciones hospitalarias ↓ neumonía hospitalaria ↓ septicemias
Cetinbas <i>et al.</i> (2010) Ref.: [107]	SIRS	0.40 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	Sin cambios en los indicadores de la respuesta inmune humoral Sin cambios en los indicadores de la respuesta inmune celular
Grau <i>et al.</i> (2011) Ref.: [108]	APACHE II > 12	0.50 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	Mejoría de la utilización periférica de la glucosa ↓ glicemia basal ↓ uso de insulina ↓ tasa de infecciones hospitalarias ↓ neumonía hospitalaria Sin cambios en la mortalidad hospitalaria Sin cambios en la mortalidad a los 6 meses del egreso
Andrews <i>et al.</i> (2011) Ref.: [109]	APACHE II: 20.0 ± 2.3	0.20 – 0.40 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	Sin cambios en la tasa de infecciones hospitalarias Sin cambios en la mortalidad hospitalaria
Cekmen <i>et al.</i> (2011) Ref.: [110]	Pacientes críticamente enfermos	0.50 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	Sin cambios en los indicadores de la respuesta inmune Sin cambios en los indicadores del estado nutricional Sin cambios en la tasa de infecciones hospitalarias Sin cambios en la mortalidad hospitalaria Sin cambios en la estadía hospitalaria

[‡] Se incluyen casos de necrosis pancreática.

Avenell (2005, 2009)¹¹²⁻¹¹³ reunió 31 ensayos clínicos con 2,302 sujetos (22 de estos ensayos completados en pacientes críticamente enfermos) para evaluar la influencia del uso de la Gln sobre los indicadores selectos de la gestión sanitaria de interés. Se demostró que el uso de la Gln es seguro en estas subpoblaciones, y no incrementa el riesgo de ocurrencia de falla múltiple de órganos.¹¹²⁻¹¹³ La suplementación con Gln puede contribuir a la reducción de la infección nosocomial y la mortalidad.¹¹²⁻¹¹³ No parece que exista un efecto dosis-dependiente de la Gln sobre los indicadores examinados. Sin embargo, la heterogeneidad demográfica, clínica y metodológica de los ensayos reunidos en el meta-análisis puede oscurecer las asociaciones reveladas.

Pérez-Bárceñas *et al.* (2012)¹¹⁴ reseñaron el estado del arte de la suplementación con Gln en ocasión de un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico. Para ello, estos autores reunieron 8 estudios publicados entre 1997 – 2007 con los resultados acumulados en 593 pacientes críticamente enfermos.¹¹⁴ La suplementación con Gln no se tradujo claramente en una menor estadía hospitalaria (que pudiera explicarse en parte por el tiempo que se consume en alcanzar la meta terapéutica con esta práctica); pero se observó una tendencia hacia la menor ocurrencia de infecciones nosocomiales, y una menor mortalidad hospitalaria.¹¹⁴

Bollhander *et al.* (2013)¹¹⁵ revisaron 40 ensayos con 1,813 pacientes críticamente enfermos para examinar el impacto de la suplementación con Gln sobre la mortalidad en la UCI, el hospital, y 28 días después del egreso. La suplementación con Gln pudiera causar una disminución de la mortalidad en la UCI (RR = 0.89; IC 95%: 0.77 – 1.04; $p > 0.05$).¹¹⁵ Igualmente, la suplementación con Gln pudiera asociarse con una menor incidencia de infecciones nosocomiales, y una estadía hospitalaria acortada.¹¹⁵ No

obstante, la heterogeneidad demográfica y clínica de los pacientes incluidos en los estudios reseñados oscureció el posible efecto de la Gln exógena sobre la mortalidad global y segmentada.¹¹⁵

Tao *et al.* (2014)¹¹⁶ evaluaron el efecto de la suplementación con Gln tanto en los cuidados críticos como en la cirugía electiva que comporta un alto impacto metabólico, mediante una revisión temática seguida de meta-análisis que reunió 4,671 enfermos en 53 ensayos clínicos. La suplementación con Gln puede servir para reducir la tasa de infecciones hospitalarias, disminuir el uso de la ventilación mecánica, y acortar la estadía hospitalaria.¹¹⁶ No obstante, la calidad metodológica de los ensayos reseñados oscureció cualquier efecto de la Gln sobre la mortalidad hospitalaria y la estadía en la UCI.¹¹⁶ De hecho, parece que el uso de la Gln pudiera asociarse a una estadía más prolongada en la UCI.¹¹⁶

Wischmeyer *et al.* (2014) reportaron la que tal vez sea la revisión sistemática y meta-análisis sobre los beneficios de la suplementación parenteral con Gln más leída y consultada; y la que (en definitiva) sirvió de base filosófica para la conducción del estudio REDOXS.¹¹⁷ Wischmeyer *et al.* (2014) agruparon 26 estudios aparecidos entre 1997 – 2013 que examinaron el uso de la Gln parenteral solamente en 2,484 pacientes críticamente enfermos. Se observó una reducción del 32.0% de la mortalidad hospitalaria (RR = 0.68; IC 95%: 0.51 – 0.90; $p < 0.05$); junto con una reducción de la estadía hospitalaria en 2.6 días ($p < 0.05$); y la permanencia en la UCI en 1.9 días ($p = 0.09$).¹¹⁷ El beneficio de la suplementación parenteral con Gln sería máximo con dosis entre 0.3 – 0.5 g.Kg⁻¹.24 horas⁻¹.¹¹⁷ En base a los resultados de este meta-análisis, los autores recomendaron que la Gln no se administre en alta dosis (> 0.5 g.Kg⁻¹.día⁻¹), ni durante la fase aguda de la enfermedad crítica, ni en los pacientes que mostraran una falla múltiple de órganos, ni en aquellos

todavía necesitados de reanimación.¹¹⁷ Una vez reanimados completamente, y si el caso fuera de la necesidad de la implementación de un esquema NP, la administración concurrente de Gln sería no solo segura, sino beneficiosa también.¹¹⁷

Finalmente, Oldani et al. (2015) completaron una revisión temática + meta-análisis con 30 ensayos clínicos (y 3,696 pacientes críticamente enfermos) que se publicaron entre 1983 – 2014.¹¹⁸ Estos ensayos se condujeron indistintamente con regímenes enterales y parenterales de repleción nutricional.¹¹⁸ La suplementación parenteral con Gln comprendió tanto los dipéptidos del aminoácido como los esquemas NP suplementados con L-glutamina.¹¹⁸ Este meta-análisis complementó otro dedicado a reseñar los beneficios de la suplementación con Gln en la cirugía electiva.⁹⁶ El uso de la Gln no influyó en la mortalidad hospitalaria, la mortalidad dentro de la UCI, y la incidencia de infecciones nosocomiales.¹¹⁸ En congruencia con los resultados de este meta-análisis, los autores no recomiendan el uso universal e irrestricto de la Gln en los pacientes críticamente enfermos, y se deben hacer las reservas del caso según las características clínicas y fisiopatológicas del paciente.¹¹⁸

La pancreatitis aguda (PA) es uno de los grandes dramas abdominales quirúrgicos.¹¹⁹⁻¹²⁰ La PA puede evolucionar hacia la necrosis del órgano y la peritonitis química, y desencadenar la sepsis generalizada y la falla múltiple de otros sistemas de la economía como el riñón y el hígado, y culminar en la muerte del paciente. La evolución de la PA también puede ser tórpida y marcada por complicaciones como los abscesos intraabdominales y el pseudoquiste pancreático. El apoyo nutricional sería entonces indispensable como sinergia de la actuación médico-quirúrgica en la PA.

La suplementación con Gln pudiera ocupar un lugar propio dentro de la terapia nutricional en la PA.¹²¹⁻¹²² La administración de soluciones contentivas de dipéptidos de Gln pudiera servir para disminuir la resistencia periférica a la acción de la insulina y la inflamación, y de esta manera, aminorar el catabolismo proteico. La suplementación con Gln también podría proteger al tejido pancreático del daño que pueda ocasionar las especies reactivas de oxígeno y las citoquinas pro-inflamatorias. Todos estos eventos contribuirían a una menor incidencia de complicaciones, una mortalidad disminuida, y mejoría de los indicadores de la gestión sanitaria.

La Tabla 5 presenta los resultados de la suplementación parenteral con Gln como parte del apoyo nutricional en la PA. Es probable que la suplementación con Gln sea seguida de la mejoría de los indicadores de la respuesta inflamatoria y del daño pancreático, lo que apuntaría hacia la contención de la cascada proinflamatoria. Los estudios reseñados sugieren también que la suplementación con Gln también se trasladaría a una menor tasa de infecciones, y una mortalidad disminuida; y por extensión, al acortamiento de la estadía hospitalaria y el achicamiento de los costos de salud.

Se tienen 4 revisiones temáticas + meta-análisis que evalúan la suplementación parenteral con Gln en la PA. Asrani *et al.* (2013) reunieron 12 ensayos clínicos aleatorizados con 505 pacientes, y que fueron publicados entre 1998 – 2012.¹³¹ Los pacientes fueron suplementados con Gln tanto por vía enteral (4 estudios) como parenteral (8 trabajos), entre 1 – 3 semanas, en dosis de 0.2 – 0.5 g.Kg⁻¹.día⁻¹.¹³¹ El uso de la Gln se trasladó hasta una reducción del 70.0% de la mortalidad hospitalaria, y del 42.0% de las infecciones; y la disminución en 1.3 días en la estadía hospitalaria.¹³¹ La suplementación parenteral con Gln fue superior a la repleción enteral.¹³¹

Tabla 5. Usos de la suplementación parenteral con glutamina como parte del apoyo nutricional en la pancreatitis aguda. No se pretende que la lista sea exhaustiva.

Autores	Condición	Dosis	Beneficios observados
Karner & Roth (1990) Ref.: [123]	Pancreatitis aguda	<i>Grupo 1:</i> Ala-Gln + Gly-Gln: 1.5 g + 3.5 g.día ⁻¹ <i>Grupo 2:</i> Ala-Gln: 20 g.día ⁻¹ <i>Grupo 3:</i> Ala-Gln: 40 g.día ⁻¹	Sin beneficios netos
Ockenga <i>et al.</i> (2002) Ref.: [124]	Pancreatitis aguda	0.30 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	Mejoría de los indicadores bioquímicos del estado nutricional ↓ concentraciones séricas de Proteína C reactiva ↓ duración del esquema NP
Xian-Li <i>et al.</i> (2004) Ref.: [125]	Pancreatitis aguda	0.40 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	Mejoría de los indicadores bioquímicos del estado nutricional ↓ incidencia de infecciones nosocomiales ↓ estadía hospitalaria ↓ mortalidad hospitalaria
Sahin <i>et al.</i> (2007) Ref.: [126]	Pancreatitis aguda Ranson: 2 – 4	0.30 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	↓ complicaciones ↓ concentraciones séricas de Proteína C reactiva ↓ indicadores bioquímicos de daño pancreático
Fuentes Orozco <i>et al.</i> (2008) Ref.: [127]	Pancreatitis aguda APACHE II: 10.5 ± 2.1	0.40 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	↑ concentraciones séricas de la citoquina IL-6 Mejoría de los indicadores bioquímicos del estado nutricional Mejoría de los indicadores de la respuesta inmune celular Mejoría del balance nitrogenado ↓ incidencia de infecciones hospitalarias
Zhan <i>et al.</i> (2009) Ref.: [128]	Pancreatitis aguda	0.30 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	Mejoría de los indicadores bioquímicos del estado nutricional Mejoría de los indicadores del daño pancreático ↓ incidencia de infecciones hospitalarias ↓ mortalidad hospitalaria ↓ estadía hospitalaria
Huang & Hui (2010) Ref.: [129]	Pancreatitis aguda	0.30 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	Mejoría de los indicadores bioquímicos del estado nutricional ↓ concentraciones séricas de la Proteína C reactiva
Liu <i>et al.</i> (2016) Ref.: [130]	Pancreatitis aguda BISAP > 3	0.30 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	↓ duración del esquema NP ↓ incidencia de complicaciones ↓ mortalidad hospitalaria ↓ estadía hospitalaria

Fuente: Elaboración propia de los autores.

Yong *et al.* (2016)¹³² reexaminaron los beneficios de la suplementación con Gln en la PA mediante esquemas artificiales de repleción nutricional. Los autores encontraron 10 ensayos con 433 pacientes a los que se les administró Gln mediante esquemas enterales | parenterales.¹³² La suplementación con Gln puede mejorar las concentraciones séricas de Gln, a la vez que disminuir las de la proteína C reactiva.¹³² La Gln puede también reducir la incidencia de las infecciones y el riesgo de mortalidad.¹³² Asimismo, la Gln puede servir para acortar la estadía hospitalaria, mientras que los costos de la atención se mantienen constantes.¹³² La suplementación parenteral con Gln sería la que se asociaría con la mayor cuota de beneficios.¹³²

Castro Guitérrez y Rada (2016)¹³³ emprendieron una revisión sistemática con meta-análisis para evaluar el impacto de la Gln en el tratamiento médico-quirúrgico de la PA. Para ello, reunieron 31 estudios aleatorizados sobre el uso de la Gln como parte de los esquemas de repleción nutricional, como único fármaco nutriente o en combinación con otros como la arginina.¹³³ Ocho de los estudios reseñados evaluaron la suplementación con Gln como parte de los esquemas NP.¹³³ Los autores no pudieron demostrar claramente los beneficios adscritos al uso de la Gln en los pacientes con PA.¹³³ La Gln podría disminuir la incidencia de las infecciones asociadas a la PA, pero las evidencias reunidas no permitieron sostener el efecto de esta intervención sobre la mortalidad y la estadía hospitalaria.¹³³

Por último, Zhong *et al.* (2013)¹³⁴ condujeron una cuarta revisión temática + meta-análisis, ésta vez para analizar el efecto “puro” de la suplementación parenteral con dipéptidos de Gln. Para ello, los autores identificaron 4 ensayos con 190 participantes de los que aseguraron la homogeneidad metodológica.¹³⁴ El uso de los dipéptidos de Gln ayudó a reducir la tasa de

complicaciones, la tasa de mortalidad hospitalaria, y acortar la estadía hospitalaria.¹³⁴

La lesión por quemadura representa otro de los grandes dramas de los cuidados intensivos, dado el impacto de la lesión térmica sobre virtualmente todos los dominios de la economía.¹³⁵⁻¹³⁶ Las grandes quemaduras suelen asociarse con sepsis, falla múltiple de órganos, e infecciones oportunistas. Las grandes quemaduras también producen un intenso catabolismo proteico junto con resistencia aumentada a la acción de la insulina, hiperglicemia e hipertrigliceridemia. Todos estos eventos colocan al paciente quemado en riesgo incrementado de muerte. La implementación de un protocolo de soporte nutricional desde el propio momento de la admisión del paciente quemado en la UCI, y el seguimiento continuo, podrían contribuir a reducir las complicaciones potenciales, y asegurar la supervivencia del mismo.¹³⁷⁻¹³⁸

Dadas las propiedades anotadas de la Gln como protector de la mucosa gastrointestinal y facilitador de la acción de la insulina y la utilización periférica de la glucosa (entre otras), la inclusión de este aminoácido en los esquemas de repleción nutricional podría significar un mejor tratamiento de la quemadura y las complicaciones asociadas. Wischmeyer *et al.* (2001) trataron 13 pacientes con quemaduras profundas de entre 25 – 90% de la superficie corporal con Gln incorporada dentro del esquema de NP.¹³⁹ La suplementación con Gln se trasladó a una incidencia menor de las bacteriemias secundarias a gérmenes Gram-negativos (muchos de ellos responsables de las infecciones nosocomiales y la resistencia a los antibióticos), la mejoría de las concentraciones séricas de las proteínas secretoras hepáticas, y la disminución de la respuesta inflamatoria estimada mediante la proteína C reactiva.¹³⁹ Sin embargo, no se demostró que estos cambios se tradujeran en

mejores indicadores de la gestión sanitaria.¹³⁹

Por su parte, Zhou *et al.* (2004) evaluaron el efecto de la Gln como parte de los esquemas de repleción nutricional tras la escarotomía en las grandes quemaduras (30 – 50% de la superficie corporal, y 15 – 25% de tercer grado).¹⁴⁰ Los pacientes fueron suplementados con dipéptidos de Gln en dosis diaria de 0.35 g.Kg⁻¹.día⁻¹ durante 12 días una vez completado el proceder quirúrgico.¹⁴⁰ La suplementación con Gln incrementó las cifras séricas del aminoácido.¹⁴⁰ Igualmente, el tratamiento con Gln redujo significativamente los niveles séricos de endotoxinas, pero sin cambios en la permeabilidad intestinal.¹⁴⁰ Estos eventos se trasladaron al acortamiento del tiempo de cicatrización (*No Suplementados*: 37.0 ± 6.0 días vs. *Suplementados*: 32.0 ± 3.0 días; Δ = +5.0 días; p < 0.05); y la reducción de los costos hospitalarios, aun después de incluir el costo de las formulaciones de Gln (*No Suplementados*: USD 5,500.00 ± 690.00 vs. *Suplementados*: USD 5,000.00 ± 425.00; Δ = +500.00; p < 0.05).¹⁴⁰ Sin embargo, no se observó un efecto neto sobre la incidencia de infecciones (*No Suplementados*: 26.0% vs. *No Suplementados*: 13.0%; Δ = +13.0%; p > 0.05), ni tampoco sobre la tasa de supervivencia del injerto ni la estadía hospitalaria.¹⁴⁰

Li *et al.* (2013)¹⁴¹ identificaron 4 ensayos clínicos con 155 pacientes en los que se evaluó el impacto de la suplementación con Gln mediante varios esquemas de repleción nutricional. La suplementación con Gln puede asociarse con la reducción de la incidencia de infecciones causadas por gérmenes Gram-negativos y la disminución de la mortalidad hospitalaria.¹⁴¹

Algunos de los estudios citados en los párrafos precedentes apuntan hacia la costo-efectividad de la suplementación con Gln.^{77, 100, 102, 127, 140} Pradelli *et al.* (2012)¹⁴²

reunieron datos de 200 unidades italianas de cuidados críticos que incluyeron los dipéptidos de Gln dentro de los esquemas NP.¹⁴² La suplementación exógena con Gln resultó en una reducción en 1.1 días de la estadía en la UCI, y la disminución en un 33.0% de la tasa de infecciones por cada 10,000 pacientes (*No suplementados*: 18.8 ± 3.9% vs. *Suplementados*: 13.8 ± 2.9%; Δ = +5.0%); y en un 25.0% de la tasa de mortalidad por cada 10,000 pacientes (*No suplementados*: 34.5 ± 2.1% vs. *Suplementados*: 24.6 ± 1.6%; Δ = +9.9%).¹⁴² La suplementación con Gln también trajo consigo menores costos totales unitarios (*No suplementados*: € 24,161 ± 3,523 vs. *Suplementados con Gln*: € 23,409 ± 3,345; Δ = +€ 752.0).¹⁴² Si el paciente egresa vivo de la UCI, los ahorros pueden alcanzar los € 5,844 ± 1,162.¹⁴² Los costos de la suplementación con Gln se compensan enteramente con los ahorros en el uso de la UCI y el consumo de antibióticos.¹⁴²

En un trabajo de seguimiento completado en el 2015, éste de ahora con 230 UCI y +77,000 pacientes, los autores volvieron a confirmar la superior efectividad de la suplementación exógena con dipéptidos de Gln.¹⁴³ La suplementación exógena con Gln contribuyó a la prevención del 29.0% de las muertes y el 21.2% de las infecciones; y la reducción de la estadía hospitalaria en 1.1 días.¹⁴³ El uso de los dipéptidos de Gln se tradujo en ahorros de hasta € 4,991.00 por cada paciente que egresa vivo, y de € 1,047.00 por cada ingreso hospitalario. Los costos de la preparación farmacológica de los dipéptidos de Ala-Gln (€ 369.00) se compensan por los ahorros obtenidos por cada paciente en la estadía hospitalaria (€ 1,388.00), y el uso de antibióticos (€ 28.00).¹⁴³

Tabla 6. Recomendaciones sobre la suplementación parenteral con dipéptidos de Glutamina en diferentes escenarios médico-quirúrgicos hechas por instituciones y cuerpos de expertos verticalizados en la terapia nutricional y la nutrición artificial. Estas recomendaciones datan de los principios de los 2010s. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo.

Institución/Cuerpo de expertos	Recomendaciones
American Society of Parenteral and Enteral Nutrition Society of Critical Care Medicine Año de emisión: 2011 Fuente: Ref.: [144]	<i>Si se ha de usar Nutrición parenteral en los escenarios de los cuidados críticos:</i> Debe considerarse la suplementación con Glutamina
Canadian Critical Care Nutrition Group Año de emisión: 2009 Fuente: Ref.: [145]	<i>Si se prescribe Nutrición parenteral en las unidades de cuidados críticos:</i> Se recomienda (fuertemente) la suplementación parenteral con Glutamina, de estar disponible <i>En pacientes críticamente enfermos asistidos mediante Nutrición enteral:</i> No hay evidencias que justifiquen la administración parenteral concurrente de Glutamina
European Society of Parenteral and Enteral Nutrition Año de emisión: 2011 Fuente: Ref.: [146]	<i>En los cuidados intensivos:</i> Cuando se indique Nutrición parenteral, la solución de aminoácidos debe contener 0.2 – 0.4 g/Kg/24 horas de L-Gln (lo que equivale a 0.3 – 0.6 g/Kg/24 horas del dipéptido). <i>En la cirugía electiva:</i> La suplementación parenteral con Glutamina debe considerarse en los pacientes que no pueden alimentarse por vía oral, y que deben nutrirse por vía parenteral
Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias Federación Ibérica y Panamericana de Sociedades de Medicina Crítica y Terapia Intensiva Año de emisión: 2011	<i>En el politraumatismo:</i> ¹⁴⁷ Se recomienda el empleo de glutamina <i>En la cirugía del aparato digestivo:</i> ¹⁴⁸ Se debe iniciar Nutrición parenteral en los pacientes con una contraindicación absoluta para el uso del tracto gastrointestinal, o como nutrición complementaria si no se alcanza una adecuada ingestión de energía a través de la ruta enteral <i>En los pacientes quemados críticos:</i> ¹⁴⁹ Se recomienda el uso de fármacos nutrientes específicos, con altas dosis de micronutrientes
Sociedad Brasileña de Nutrición Parenteral y Enteral Asociación Brasileña de Nutriología Año de emisión: 2015	<i>En pacientes adultos hospitalizados:</i> ¹⁵⁰ Se recomienda una dosis diaria de 30 g de Glutamina, tanto por vía enteral como parenteral <i>En los pacientes graves:</i> ¹⁵⁰ Si se ha de usar Nutrición parenteral total: Considere el uso de la suplementación con Glutamina. <i>En los pacientes que requieren apoyo nutricional:</i> ¹⁵⁰ Los beneficios clínicos de la Farmaconutrición son mayores cuando se satisfacen 50% o más de los requerimientos <i>Quemaduras:</i> ¹⁵¹ Se indica la suplementación con Glutamina en situaciones de hipercatabolismo a dosis de entre 0.3 – 0.5 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹ (o de 20 – 25 g.día ⁻¹)
Asociación de Medicina Intensiva Brasileña Año de emisión: 2012 Fuente: Ref.: [152]	<i>En la pancreatitis aguda:</i> Junto con el apoyo nutricional se indica la suplementación con Glutamina en dosis superiores a los 0.3 g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹

Basadas en las evidencias previamente expuestas, los distintos cuerpos de expertos y profesionales en varios países y regiones recomendaron (en su momento) el uso de los dipéptidos de Gln como parte de los esquemas de NP que se administren en los pacientes que así los necesiten. La Tabla 6 resume tales recomendaciones.

Sobre el uso de preparados enterales contentivos de Glutamina

No es el objetivo de esta revisión temática indagar sobre los beneficios de la suplementación enteral con Gln, si bien esta tarea podría ser examinada en una ulterior entrega. Se cuentan con preparados enterales que contienen Gln en unión de otros nutrientes valorados por sus acciones inmunomoduladoras y farmacológicas (como serían la arginina, los ácidos grasos poli-insaturados de la familia $\omega 3$, vitaminas y oligoelementos). Las cantidades de Gln en estas soluciones podrían alcanzar los 5 – 6 g por cada 1,000 mililitros.

Las soluciones enterales contentivas de Gln han sido empleadas en numerosas situaciones clínico-quirúrgicas. García de Lorenzo *et al.* (2003)¹⁵³ reunieron 16 ensayos clínicos conducidos entre 1990 – 2001 para examinar los beneficios de la administración enteral de Gln, la dosis y la duración de tratamiento con estas soluciones, y el momento para el inicio de tales terapias de “inmunomodulación”. La administración enteral de Gln fue tolerada por el paciente.¹⁵³ Entre los beneficios observados se encontraron la mejoría de los indicadores de la respuesta inmune en pacientes atendidos por trauma, y la disminución de la mucositis asociada/secundaria a la quimioterapia.¹⁵³ Es posible que tales beneficios se remitan a la reducción de los costos de la atención médica.¹⁵³ Los beneficios se lograrían con un ingreso diario de entre 20 – 30 g de Gln, el inicio temprano de la administración enteral de la Gln, y el mantenimiento del

esquema de suplementación enteral con el aminoácido durante (al menos) 5 días.¹⁵³

Jian *et al.* (2009)¹⁵⁴ condujeron una segunda revisión temática + meta-análisis para evaluar el efecto de la suplementación enteral con Gln en los pacientes críticamente enfermos. A tal efecto, los autores reunieron 5 ensayos clínicos con 770 pacientes.¹⁵⁴ La suplementación enteral con Gln no se tradujo en una menor mortalidad, ni en una menor incidencia de la disfunción de órganos.¹⁵⁴ Sin embargo, los resultados encontrados apuntan hacia una menor ocurrencia de infecciones nosocomiales, y mediante este efecto, un acortamiento de la estadía hospitalaria.¹⁵⁴

Finalmente, van Zanten *et al.* (2015)¹⁵⁵ completaron una exhaustiva revisión temática seguida de meta-análisis con 11 estudios (que acumularon 1,079 enfermos) que fueron publicados entre 1995 – 2014. Coincidentemente con los resultados expuestos más arriba, la suplementación enteral con Gln no modificó la mortalidad hospitalaria, ni la incidencia de infecciones nosocomiales, ni la estadía en la UCI[†].¹⁵⁵ No obstante, es probable que la suplementación enteral con Gln sea beneficiosa en ciertos subgrupos de enfermos, entre ellos, los quemados.¹⁵⁵

Sobre la suplementación con glutamina tras el ensayo REDOXS

Heyland *et al.* (2006), (2013) se propusieron la conducción de un ensayo

[†] Se debe hacer la salvedad entre el significado estadístico y económico de un efecto como la reducción de la estadía en la UCI. La reducción promedio observada por van Zanten *et al.* (2015) en la estadía en la UCI después de la suplementación enteral con Gln fue de 1.36 días.¹⁵⁵ Se observaron reducciones máximas de hasta 5.51 días.¹⁵⁵ Si bien el efecto no fue significativo ($p > 0.05$), no es menos cierto que solo un día de reducción de la estadía en la UCI pudiera significar ahorros de hasta USD 2,000.00 – 3,000.00 por cada paciente tratado con Gln.

clínico controlado a fin de generar evidencia de calidad sobre la efectividad de la suplementación exógena con Gln en los pacientes críticamente enfermos.²⁰⁻²¹ A tal efecto, se reunieron 123 pacientes en 40 UCI de todo el mundo. Serían suplementados aquellos pacientes en los que al ingreso en la UCI se comprobaran la existencia de dos (o más) fallas de órganos y un puntaje APACHE II \geq 25.²⁰⁻²¹ Los pacientes serían asignados a uno cualquiera de 4 subgrupos de tratamiento: *Subgrupo I*: Placebo; *Subgrupo II*: Suplementación con Gln; *Subgrupo III*: Suplementación con antioxidantes; y *Subgrupo IV*: Suplementación mixta Gln + Antioxidantes; respectivamente. La suplementación con Gln comprendería el aporte del aminoácido a través de dos vías: *Parenteral*: $0.35 \text{ g.Kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$ + *Enteral*: 30 g.día^{-1} . Los dipéptidos de Gln (Ala-Gln) serían utilizados como fuentes del aminoácido. El aporte supramáximo de Gln se justificó de los resultados de un estudio de factibilidad completado *intramuros*.²⁰ Por su parte, la suplementación con antioxidantes incluiría 5 minerales y vitaminas: *Selenio*: $800 \mu\text{g.día}^{-1}$ (*Parenteral*: $500 \mu\text{g}$ + *Enteral*: $300 \mu\text{g}$) + *Zn*: 20 mg.día^{-1} + *β -carotenos*: 10 mg.día^{-1} + *Vitamina E*: 500 mg.día^{-1} + *Vitamina C*: 1500 mg.día^{-1} ; respectivamente.

Los resultados no pudieron ser más desalentadores. La aparición de falla renal aguda fue superior en los pacientes que fueron suplementados con Gln: *Placebo*: 34.0% *Suplementación con Gln*: 38.9% ($\Delta = +4.9\%$); *Suplementación con antioxidantes*: 32.2% ($\Delta = -1.8\%$); y *Suplementación con Gln + Antioxidantes*: 39.4% ($\Delta = +5.4\%$); respectivamente. De forma similar, la mortalidad intra-hospitalaria y a los 6 meses del egreso hospitalario fueron mayores en los suplementados con Gln: *Mortalidad hospitalaria*: No Suplementados: 31.0% vs. Suplementados con Gln: 37.2% vs. ($\Delta = -6.2\%$); y *Mortalidad a los 6 meses*: No

Suplementados: 37.2% vs. Suplementados con Gln: 43.7% vs. ($\Delta = -6.5\%$); respectivamente.

Para la misma fecha, el estudio MetaPlus: otro ensayo multicéntrico, aleatorizado y a doble ciegas; comparó el uso en pacientes críticamente enfermos de una fórmula enteral de alto contenido proteico (IMHP) y enriquecida con nutrientes inmunomoduladores (entre los que se incluyó la glutamina, los ácidos grasos $\omega 3$ y varios antioxidantes, aunque no arginina) respecto de otra estándar de alto contenido nitrogenado proteico (HP).²² La glutamina presente en la fórmula IMHP representó una dosis estándar. Trescientos un pacientes adultos en los que se anticipó el uso de la ventilación mecánica y que requerirían NE por más de 72 horas fueron asignados al azar a uno (IMHP = 152) u otro grupo (HP = 149) de tratamiento. La suplementación enteral se inició dentro de las 48 horas, y se continuó durante la estancia en la UCI hasta un máximo de 28 días. No se encontraron diferencias significativas entre los subgrupos respecto de la incidencia de infecciones (el *outcome* primario), ni en los demás puntos secundarios evaluados, como la mortalidad, el puntaje SOFA, la duración de la ventilación mecánica, la estadía en la UCI, y la estadía hospitalaria. Sin embargo, fue desolador que la mortalidad a los 6 meses fuera mayor en los pacientes con afecciones médicas tratados con la fórmula IMHP (54.0%; IC 95: 40.0 – 67.0%) respecto de los restantes (35%; IC 95: 22.0 – 49.0%; $p < 0.05$); y que el riesgo relativo para este subgrupo fuera elevado (RR = 1.57; IC 95: 1.03 – 2.39; $p < 0.05$) para la mortalidad a los 6 meses, incluso después de ajustada según la edad y el puntaje APACHE II.

No bastaba lo anterior, y otros dos estudios más fallaron en demostrar un efecto mensurable de la suplementación parenteral con Gln sobre las infecciones nosocomiales, otras complicaciones no infecciosas, y la

mortalidad de los pacientes críticamente enfermos:^{109,156} precisamente los dos impactos que justificarían los estudios REDOXS y MetaPlus. El impacto acumulado de tales fracasos fue tal que muchos decretaron el final de la era de la Inmunonutrición como paradigma nutricional.²³⁻²⁴

Dadas las implicaciones del fracaso de los estudios antes mencionados, se realizaron sendos análisis *post-hoc* de los resultados obtenidos.^{25,27} Los revisores del estudio MetaPlus no encontraron pistas que explicaran la mayor mortalidad observada tras la suplementación enteral con Gln en los pacientes atendidos por condiciones no quirúrgicas, y solo aventuraron que una elevación temprana de las concentraciones séricas de los ácidos grasos poliinsaturados de la serie ω3 podría haber causado depresión (que progresaría incluso hasta la supresión) del sistema inmune en estos enfermos, y éste evento, a su vez, los habría colocado en riesgo incrementado de fallecer. Luego, fue poco probable que la Gln se asociara con la mortalidad observada.

El análisis *post hoc* del estudio REDOXS reveló otras falencias. Lo primero que llamó la atención fue que se aceptara un puntaje APACHE II ≥ 25 como criterio de inclusión en el ensayo, puesto que un puntaje de tal magnitud se asocia con una mortalidad $> 75\%$. Derivado de lo anterior, la mayoría de los pacientes admitidos en el ensayo se encontraban hipoperfundidos, inestables hemodinámicamente y/o en choque: condiciones todas éstas que negarían el inicio de la repleción nutricional. Aun así, la suplementación con Gln y/o antioxidantes se inició dentro de las primeras 24 horas del ingreso a la UCI. La no mención de la preexistencia de fallas hepática y/o renal (en las que el aporte de Gln estaría formalmente contraindicada) fue otra de las falencias del estudio REDOXS reveladas *post hoc*.

Los revisores también encontraron que la dosis total de Gln administrada a los pacientes excedió la recomendada por los estándares de seguridad. El diseño experimental del estudio REDOXS tampoco reveló la dosis de nitrógeno proteico empleada durante el esquema de repleción nutricional. Para empeorar la situación, el estudio REDOXS no contempló la determinación de los niveles séricos basales de Gln. En muchos de los pacientes suplementados “enérgicamente” con Gln las cifras séricas basales del aminoácido estaban preservadas. Igualmente, los revisores descubrieron que la suplementación con los agentes antioxidantes (entre ellos el selenio) tampoco había sido hecha de acuerdo con las Buenas Prácticas descritas en todas partes: no se usó un bolo de carga del oligoelemento, las dosis empleadas del oligoelemento fueron muy bajas; y no se siguió la monoterapia: práctica asociada a mejores resultados. En definitiva, el estudio REDOXS reveló lo que muchos han recomendado una y otra vez: la Gln no se debe usar en pacientes con choque, inestabilidad hemodinámica, y/o una perfusión insuficiente del lecho mesentérico; y que la suplementación con Gln no debería ser rutinaria en el paciente críticamente enfermo.^{‡,117}

‡ Siempre quedará la duda de por qué las falencias encontradas *post hoc* en el estudio REDOXS no fueron reveladas *ante hoc*. Muchos hoy cuestionan hasta la propia conducción del estudio REDOXS cuando señalan que el mismo nunca tuvo un interés nutricional. Si en definitiva el supraobjetivo del estudio REDOXS hubiera sido ejemplificar el daño potencial que encierra la suplementación con Gln (y por extensión otros inmuno- y fármaco-nutrientes) en situaciones de inestabilidad hemodinámica y/o falla múltiple de órganos, entonces se le podría aceptar. Por lo tanto, varios expertos afirman ahora que los resultados del estudio REDOXS no sean tenidos en cuenta llegada la hora de la realización de meta-análisis sobre los beneficios de la suplementación con Gln en distintas subpoblaciones hospitalarias. Para más detalles: Consulte las referencias [157]-[158].

Los estudios REDOXS, MetaPlus y SIGNET justificaron una nueva ola de interés en la suplementación con Gln. Stehle *et al.* (2017) reunieron 15 ensayos clínicos aleatorizados que sumaron 842 pacientes críticamente enfermos libres de falla renal y/o hepática, y en los que se administraron dipéptidos de Gln como parte de esquemas suplementarios | completos de NP.²⁷ Se aseguró la calidad metodológica del ensayo clínico mediante el cálculo del puntaje Jadad.²⁷ El meta-análisis comprobó (una vez más) que la suplementación con dipéptidos de Gln como parte de esquemas balanceados de apoyo nutricional parenteral (en dosis de 0.3 – 0.5 g.Kg⁻¹.día⁻¹ y sin que rebase el 30.0% del aporte estimado del nitrógeno proteico) puede reducir la tasa de complicaciones infecciosas, la estadía en el hospital y en la UCI, la duración de la ventilación mecánica, y la mortalidad hospitalaria.^{§,27}

Chen *et al.* (2014)¹⁵⁹ reunieron 18 ensayos clínicos con 3,583 paciente críticamente enfermos que fueron publicados entre 2000 – 2011 para reexaminar los beneficios de la suplementación parenteral con Gln en la resaca de los estudios REDOXS, MetaPlus y SIGNET. Los ensayos cubrieron esquemas de administración con dosis de entre 0.2 g.Kg⁻¹.día⁻¹ del aminoácido hasta más de 0.5 g.Kg⁻¹.día⁻¹.¹⁵⁹ La suplementación parenteral con Gln no modificó la mortalidad, pero es probable que las dosis superiores a las 0.5 g.Kg⁻¹.día⁻¹ se asocien a un riesgo mayor de muerte.¹⁵⁹ La suplementación parenteral con Gln tampoco afectó la estadía hospitalaria.¹⁵⁹ No obstante, la estadía hospitalaria se redujo en 1.48 días entre los suplementados con Gln. Por otro lado, parece ser que el uso de la Gln parenteral contribuye a la reducción

de la incidencia de las infecciones nosocomiales.¹⁵⁹

Por su parte, Ledgard *et al.* (2018)¹⁶⁰ revisaron 14 ensayos clínicos que reunieron 1,069 pacientes para reevaluar los beneficios de la NP en los pacientes críticamente enfermos, sobre todo aquellos que evolucionan después de cirugía de las vías digestivas. Un subanálisis que comparó la NP suplementada con Gln respecto de otros esquemas de repleción nutricional artificial concluyó que la co-administración del aminoácido puede significar una menor mortalidad post-operatoria y una reducción en 2.4 días de la estadía hospitalaria.¹⁶⁰

Finalmente, McRae (2017)¹⁶¹ reunió 22 meta-análisis publicados entre 1980 – 2016 sobre los efectos de las diversas formas de administración de Gln en distintas subpoblaciones hospitalarias sobre la incidencia de las infecciones nosocomiales, la mortalidad hospitalaria, y la estadía hospitalaria. El uso de la Gln se trasladó a una mortalidad disminuida, una menor incidencia de las infecciones nosocomiales, y una estadía hospitalaria.¹⁶¹ Los hallazgos fueron más llamativos habida cuenta de la heterogeneidad demográfica y clínica existente entre los meta-análisis reseñados, y el sesgo encontrado en la mitad de los trabajos examinados.¹⁶¹

Sin embargo, y a pesar de todo lo afirmado, la cautela predomina en las nuevas recomendaciones y guías de actuación propuestas por las instituciones verticalizadas en la atención nutricional del enfermo, y los cuerpos de expertos y profesionales dedicados a estas tareas. La Tabla 7 muestra el estado actual de las recomendaciones sobre el uso de la Gln en distintas subpoblaciones hospitalarias. Se invita al lector a que haga las comparaciones de rigor, para que elabore sus propias conclusiones.

§ Se hace la salvedad de que en este ensayo participaron expertos de la compañía productora de los dipéptidos de Gln: lógicamente, la más afectada por los resultados del estudio REDOXS.

Tabla 7. Recomendaciones actuales sobre la suplementación parenteral con dipéptidos de Glutamina en diferentes escenarios médico-quirúrgicos hechas por instituciones y cuerpos de expertos verticalizados en la terapia nutricional y la nutrición artificial.

Institución/Cuerpo de expertos	Recomendaciones
American Society of Parenteral and Enteral Nutrition Society of Critical Care Medicine Año de emisión: 2016 Fuente: Ref.: [162]	“Nosotros recomendamos que la suplementación parenteral con glutamina no sea usada rutinariamente en los escenarios de Cuidados críticos” (<i>sic</i>) [¶]
European Society of Parenteral and Enteral Nutrition Año de emisión: 2019 Fuente: Ref.: [163]	“En pacientes críticamente enfermos complejos e inestables, en particular aquellos que sufren de falla renal y hepática, los dipéptidos parenterales de Gln no deben ser administrados” (<i>sic</i>) [¶]
Sociedad Argentina de Terapia Intensiva Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral Año de emisión: 2016 Fuente: Ref.: [164]	En pacientes críticos con requerimiento de NP, podría considerarse que la solución de aminoácidos contenga 0.30 – 0.57 g/Kg/día de L-glutamina, ó 0.30 – 0.85 g/Kg/día del dipéptido alanil-glutamina (<i>sic</i>)

[¶] Lo acotado entre comillas se refiere a la traducción de la recomendación hecha en la publicación consultada. Los autores de la presente reseña asumen la responsabilidad por la fidelidad de la traducción.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

EPÍLOGO

La suplementación parenteral con Gln ha vivido varias encarnaciones como parte de un proceso natural de crecimiento y desarrollo, de comprensión y entendimiento, y de ensayo y error. El momento actual está dividido entre una enorme masa de conocimientos y experiencias acumulada en los últimos 25 años mediante el uso primero de esquemas de NP suplementados con L-glutamina, y de dipéptidos del aminoácido después, en estudios restringidos inicialmente a los confines de las UCI y ampliados posteriormente a otras subpoblaciones hospitalarias, y en dosis que recorren entre los 0.2 – 0.5 g.Kg⁻¹.día⁻¹; y los resultados de dos estudios multicéntricos que fracasaron en los objetivos propuestos de lograr un efecto farmacológico masivo con cantidades supramáximas. De hecho, los propios autores de uno de estos estudios no

pudieran trazar el fracaso ocurrido a la dosis de Gln empleada, ni a la vía de administración utilizada. No debería ocurrir que dos estudios secuestren todo un campo de la Nutrición artificial que ofrece (tiene) numerosas interrogantes que explorar.^{13,165-166} Como parece que las recomendaciones actuales de los grupos de expertos dejan en manos de los equipos de trabajo la decisión final sobre el uso de la Gln, quedan en pie las indicaciones que dicta el común de los sentidos:¹⁶⁷ (1) Seleccione adecuadamente a los pacientes que se beneficiarían de la suplementación con Gln; (2) Administre la Gln como parte integral de un esquema adecuado de repleción nutricional; y (3) Nunca más equivale a mejor: Use siempre la dosis correcta de Gln.

CONCLUSIONES

El paciente críticamente enfermo mantiene un estado hipercatabólico que demanda un aporte óptimo de energía, nitrógeno proteico, vitaminas y minerales. Algunos de estos nutrientes han sido reconocidos por sus propiedades fármacológicas, tales como los ácidos grasos de cadena poliinsaturada de la familia $\omega 3$, zinc y selenio. La suplementación parenteral con Gln puede mejorar la utilización periférica de la glucosa en situaciones de estrés, trauma e injuria, lo que tendría repercusiones tanto metabólicas, como clínicas, sanitarias y económicas. Se ha documentado hasta la saciedad que la suplementación con Gln es segura en varias subpoblaciones hospitalarias. También se ha anotado que la suplementación con Gln pudiera ser una estrategia costo-efectiva en el apoyo nutricional de categorías selectas de enfermos.

SUMMARY

Knowledge of the pharmaceutical properties of glutamine (Gln) has provided the stimulus for the development of Immunonutrition as a specialty of nutritional therapy and nutritional support by means of the inclusion of this aminoacid in enteral products, or as dipeptides solutions to be incorporated within parenteral nutrition regimes. Several bodies of experts recommend the use of Gln dipeptides in clinical-surgical situations such as trauma and surgery of the digestive tract. Several studies have suggested tangible benefits after the use of Gln dipeptides in these situations. However, the use of Gln as pharmacological nutrient, and the mere existence of the Immunonutrition as a specialty, were questioned after the results of the REDOXS (Heyland et al. 2013) and MetaPlus (van Zanten et al., 2014) studies, which concluded that exogenous supply of Gln (in any form of pharmaceutical presentation) might carry out a higher risk of mortality for critically ill patients. Post hoc analyses of the previously quoted studies revealed important failures in their

*methodological design, and a poor definition of the goals of the exogenous supplementation with Gln. In the aftermath of the REDOXS and MetaPlus trials new systematic reviews and meta-analyses have been conducted confirming the effectiveness of the Gln solutions as part of the nutritional replenishment schemes conducted in the critical care units. New recommendations and guidelines have been issued regarding a better selection of the patients maximally benefitting from the administration of Gln, along with cautions to be observed with these pharmacological preparations, as well as counterindications for the use of Gln. A new era of (re)discoveries on the role of Gln in nutritional therapy is foreseen. **Matos Adames A, Santana Porbén S.** Sobre los usos, aplicaciones y beneficios de las soluciones parenterales de glutamina. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2019;29(2):450-486. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

Subject headings: Glutamine / Dipeptides / Parenteral nutrition / Critical care.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ehrensward G, Fischer A, Stjernholm R. Protein metabolism of tissue cells in vitro. 7. The chemical nature of some obligate factors of tissue cell nutrition. *Acta Physiol Scand* 1949;18: 218-30.
2. Eagle H, Oyama VI, Levy M, Horton CL, Fleischman R. The growth response of mammalian cells in tissue culture to L-glutamine and L-glutamic acid. *J Biol Chem* 1956;218:607-16.
3. Blaker GJ, Birch JR, Pirt SJ. The glucose, insulin and glutamine requirements of suspension cultures of HeLa cells in a defined culture medium. *J Cell Sci* 1971;9:529-37.
4. 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.

5. Wells SM, Kew S, Yaqoob P, Wallace FA, Calder PC. Dietary glutamine enhances cytokine production by murine macrophages. *Nutrition* 1999;15:881-4.
6. Calder PC, Yaqoob P. Glutamine and the immune system. *Amino acids* 1999;17:227-41.
7. Ashy AA, Ardawi MSM. Glucose, glutamine, and ketone-body metabolism in human enterocytes. *Metabolism (Clin Exp)* 1988;37:602-9.
8. Ardawi M, Salleh M. The transport of glutamine and alanine into rat colonocytes. *Biochem J* 1986;238:131-5.
9. Newsholme EA, Carrie AL. Quantitative aspects of glucose and glutamine metabolism by intestinal cells. *Gut* 1994;35(1 Suppl):S13-S17.
10. 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.
11. Karna E, Milyk W, Wołczyński S, Pałka JA. The potential mechanism for glutamine-induced collagen biosynthesis in cultured human skin fibroblasts. *Comp Biochem Physiol Part B Biochem Mol Biol* 2001;130:23-32.
12. Smith RJ, Wilmore DW. Glutamine nutrition and requirements. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 1990;14(Suppl):S94-S99.
13. Lacey JM, Wilmore DW. Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr Rev* 1990;48:297-309.
14. Wilmore DW, Shabert JK. Role of glutamine in immunologic responses. *Nutrition* 1998;14:618-26.
15. García de Lorenzo A, Zarazaga A, García Luna PP, Gonzalez Huix F, López Martínez J, Miján A; *et al.* Clinical evidence for enteral nutritional support with glutamine: A systematic review. *Nutrition* 2003;19:805-11.
16. Grant JP, Snyder PJ. Use of L-glutamine in total parenteral nutrition. *J Surg Res* 1988;44:506-13.
17. Fürst P, Albers S, Stehle P. Glutamine-containing dipeptides in parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 1990;14(Suppl):S118-S124.
18. Jiang ZM, Wang LJ, Qi Y, Liu TH, Qiu MR, Yang NF, Wilmore DW. Comparison of parenteral nutrition supplemented with L-glutamine or glutamine dipeptides. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 1993;17:134-41.
19. 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;27:430-64.
20. 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.
21. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M; *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;368:1489-97.
22. 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.
23. 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.
24. Festen B, van Zanten AR. The end of an era of pharmaconutrition and immunonutrition trials for the critically-ill patient. *Minerva Anestesiol* 2016;82: 262-4.
 25. 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.
 26. Hofman Z, Swinkels S, van Zanten AR. Glutamine, fish oil and antioxidants in critical illness: MetaPlus trial post hoc safety analysis. *Ann Intensive Care* 2016;6(1):119-131. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0220-y>. Fecha de última visita: 6 de Febrero del 2018.
 27. Stehle P, Ellger B, Kojic D, Feuersenger A, Schneid C, Stover J; *et al*. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: A systematic evaluation of randomised controlled trials. *Clin Nutr* 2017;17:75-85.
 28. 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.
 29. 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.
 30. Smith RJ. Glutamine metabolism and its physiologic importance. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 1990;14(Suppl):S40-S44.
 31. Xi P, Jiang Z, Zheng C, Lin Y, Wu G. Regulation of protein metabolism by glutamine: Implications for nutrition and health. *Front Biosci* 2011;16:578-97.
 32. Biolo G, Zorat F, Antonione R, Ciocchi B. Muscle glutamine depletion in the intensive care unit. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:2169-79.
 33. Marliss EB, Aoki TT, Pozefsky T, Most AS, Cahill GF. Muscle and splanchnic glutamine and glutamate metabolism in postabsorptive and starved man. *J Clin Invest* 1971;50:814-7.
 34. Curthoys NP, Watford M. Regulation of glutaminase activity and glutamine metabolism. *Annu Rev Nutr* 1995;15: 133-59.
 35. Häussinger D. Regulation of hepatic ammonia metabolism: The intercellular glutamine cycle. *Adv Enzyme Regulat* 1986;25:159-80.
 36. Coster J, McCauley R, Hall J. Glutamine: Metabolism and application in nutrition support. *Asia Pacific J Clin Nutr* 2004;13:25-31.
 37. Watford M. Glutamine and glutamate metabolism across the liver sinusoid. *J Nutr* 2000;130(Suppl):S983-S987.
 38. Lenders CM, Liu S, Wilmore DW, Sampson L, Dougherty LW, Spiegelman D, Willett WC. Evaluation of a novel food composition database that includes glutamine and other amino acids derived from gene sequencing data. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:1433-9.
 39. Hammarqvist F, Ejesson B, Wernerman J. Stress hormones initiate prolonged changes in the muscle amino acid pattern. *Clin Physiol* 2001;21:44-50.
 40. Roth E, Funovics J, Mühlbacher F, Schemper M, Mauritz W, Sporn P, Fritsch A. Metabolic disorders in severe abdominal sepsis: Glutamine deficiency in skeletal muscle. *Clin Nutr* 1982;1: 25-41.
 41. Oliveira GP, Dias CM, Pelosi P, Rocco PR. Understanding the mechanisms of

- glutamine action in critically ill patients. *Anais Acad Bras Ciencias* 2010; 82:417-30.
42. Biolo G, Fleming RD, Maggi SP, Nguyen TT, Herndon DN, Wolfe RR. Inhibition of muscle glutamine formation in hypercatabolic patients. *Clin Sci* 2000; 99:189-94.
 43. Mittendorfer B, Gore DC, Herndon DN, Wolfe RR. Accelerated glutamine synthesis in critically ill patients cannot maintain normal intramuscular free glutamine concentration. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 1999;23:243-52.
 44. Boelens PG, Nijveldt RJ, Houdijk AP, Reijner S, van Leeuwen PAM. Glutamine metabolism: Nutritional and clinical significance. *J Nutr* 2001;131(Suppl):S2569-S2577.
 45. Kotler DP, Tierney AR, Wang J, Pierson Jr RN. Magnitude of body-cell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr* 1989;50:444-7.
 46. 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.
 47. 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(Suppl):S137-S146.
 48. Khan K, Hardy G, McElroy B, Elia M. The stability of L-glutamine in total parenteral nutrition solutions. *Clin Nutr* 1991;10:193-8.
 49. Abumrad NN, Morse EL, Lochs H, Williams PE, Adibi SA. Possible sources of glutamine for parenteral nutrition: Impact on glutamine metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1989;257: E228-E234.
 50. Albers S, Wernerman J, Stehle P, Vinnars E, Fürst 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 [London]* 1988;75:463-8.
 51. Tjader I, Berg A, Wernerman J. Exogenous glutamine- Compensating a shortage? *Crit Care Med* 2007;35(9 Suppl):S553-S556.
 52. Wischmeyer PE. Glutamine: Mode of action in critical illness. *Crit Care Med* 2007;35(9 Suppl):S541-S544.
 53. Dupertuis YM, Raguso CA, Pichard C. Basics in clinical nutrition: Nutrients which influence immunity- Clinical and experimental data. *e-SPEN* 2009;1(4): e7-e9. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.eclnm.2008.07.017>. Fecha de última visita: 8 de Febrero del 2018.
 54. Miller AL. Therapeutic considerations of L-glutamine: A review of the literature. *Alter Med Rev* 1999;4:239-48.
 55. Ziegler TR, Ogden LG, Singleton KD, Luo M, Fernandez-Estivariz C, Griffith DP, Galloway JR, Wischmeyer PE. Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2005; 31:1079-86.
 56. Harward TR, Coe D, Souba WW, Klingman N, Seeger JM. Glutamine preserves gut glutathione levels during intestinal ischemia/reperfusion. *J Surg Res* 1994;56:351-5.
 57. Suh GJ, Youn YK, Song HG, Rhee JE, Jung SE. The effect of glutamine on inducible nitric oxide synthase gene expression in intestinal ischemia-reperfusion injury. *Nutr Res* 2003;23: 131-40.
 58. Chen G, Shi J, Qi M, Yin H, Hang C. Glutamine decreases intestinal nuclear factor kappa B activity and pro-inflammatory cytokine expression after

- traumatic brain injury in rats. *Inflammat Res* 2008;57:57-64.
59. Singleton KD, Beckey VE, Wischmeyer PE. Glutamine prevents activation of NF- κ B and stress kinase pathways, attenuates inflammatory cytokine release, and prevents acute respiratory distress syndrome (ARDS) following sepsis. *Shock* 2005;24:583-9.
 60. Wernerman J. Clinical use of glutamine supplementation. *J Nutr* 2008;138(10 Suppl):S2040-S2044.
 61. Wernerman J. Glutamine supplementation. *Ann Intensive Care* 2011;1(1):25-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-25>. Fecha de última visita: 8 de Febrero del 2018.
 62. Bakalar B, Duska F, Pacht J, Fric M, Otahal M, Pazout J, Andel M. Parenterally administered dipeptide alanyl-glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple trauma patients. *Crit Care Med* 2006;34:381-6.
 63. Déchelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Coëffier M, Hecketsweiler B; *et al.* L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: The French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 2006;34:598-604.
 64. Grintescu IM, Vasiliu IL, Badica IC, Mirea L, Pavelescu D, Balanescu A, Grintescu IC. The influence of parenteral glutamine supplementation on glucose homeostasis in critically ill polytrauma patients- A randomized-controlled clinical study. *Clin Nutr* 2015;34:377-82.
 65. Ziegler TR, May AK, Hebbard G, Easley KA, Griffith DP, Dave N; *et al.* Efficacy and safety of glutamine-supplemented parenteral nutrition in surgical ICU patients: An American multicenter randomized controlled trial. *Ann Surg* 2016;263:646-55.
 66. 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.
 67. Hammarqvist F, Wernerman J, von der Decken A, Vinnars E. Alanyl-glutamine counteracts the depletion of free glutamine and the postoperative decline in protein synthesis in skeletal muscle. *Ann Surg* 1990;212:637-44.
 68. Karwowska KA, Szulc R, Dworacki G, Keromski J. Influence of glutamine enriched parenteral nutrition on nitrogen balance and immunological status in patients undergoing elective aortic aneurysms repair. *Nutrition* 2001;17:475-8.
 69. Alves WF, Aguiar EE, Guimarães SB, da Silva Filho AR, Pinheiro PMA, Soares GDSD, de Vasconcelos PRL. L-alanyl-glutamine preoperative infusion in patients with critical limb ischemia subjected to distal revascularization reduces tissue damage and protects from oxidative stress. *Ann Vasc Surg* 2010;24:461-7.
 70. Paun BC, Cassie S, MacLean AR, Dixon E, Buie WD. Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Ann Surg* 2010;251:807-18.
 71. Vonlanthen R, Slankamenac K, Breitenstein S, Puhon MA, Muller MK, Hahnloser D, Hauri D, Graf R, Clavien PA. The impact of complications on costs of major surgical procedures: A cost analysis of 1200 patients. *Ann Surg* 2011;254:907-13.
 72. Brown SR, Mathew R, Keding A, Marshall HC, Brown JM, Jayne DG. The impact of postoperative complications on

- long-term quality of life after curative colorectal cancer surgery. *Ann Surg* 2014;259:916-23.
73. Stehle P, Zander J, Mertes N, Albers S, Puchstein C, Lawin P, Fürst P. Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. *The Lancet* 1989;1:231-3
74. O'Riordain MG, Fearon KC, Ross JA, Rogers P, Falconer JS, Bartolo DC, Garden OJ, Carter DC. Glutamine-supplemented total parenteral nutrition enhances T-lymphocyte response in surgical patients undergoing colorectal resection. *Ann Surg* 1994;220:212-21.
75. Morlion BJ, Stehle P, Wachtler P, Siedhoff HP, Köller M, König W, Fürst P, Puchstein C. Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide after major abdominal surgery: A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Surg* 1998;227:302-8.
76. Jiang ZM, Cao JD, Zhu XG, Zhao WX, Yu JC, Ma EL; *et al.* The impact of alanyl-glutamine on clinical safety, nitrogen balance, intestinal permeability, and clinical outcome in postoperative patients: A randomized, double-blind, controlled study of 120 patients. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 1999;23:62-6.
77. 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.
78. Neri A, Mariani F, Piccolomini A, Testa M, Vuolo G, Di Cosmo L. Glutamine-supplemented total parenteral nutrition in major abdominal surgery. *Nutrition* 2001;17:968-9.
79. Spittler A, Sautner T, Gornikiewicz A, Manhart N, Oehler R, Bergmann M; *et al.* Postoperative glycyl-glutamine infusion reduces immunosuppression: Partial prevention of the surgery induced decrease in HLA-DR expression on monocytes. *Clin Nutr* 2001;20:37-42.
80. Exner R, Tamandl D, Goetzinger P, Mittlboeck M, Fuegger R, Sautner T; *et al.* Perioperative Gly-Gln infusion diminishes the surgery-induced period of immunosuppression: Accelerated restoration of the lipopolysaccharide-stimulated tumor necrosis factor-alpha response. *Ann Surg* 2003;237:110-5.
81. 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.
82. Yao GX, Xue XB, Jiang ZM, Yang NF, Wilmore DW. Effects of perioperative parenteral glutamine-dipeptide supplementation on plasma endotoxin level, plasma endotoxin inactivation capacity and clinical outcome. *Clin. Nutr* 2005;24:510-5.
83. Jo S, Choi SH, Heo JS, Kim EM, Min MS, Choi DW; *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.
84. Oguz M, Kerem M, Bedirli A, Menten BB, Sakrak O, Salman B, Bostanci H. L-alanine-L-glutamine supplementation improves the outcome after colorectal surgery for cancer. *Colorectal Dis* 2007;9:515-20.
85. Yeh CN, Lee HL, Liu YY, Chiang KC, Hwang TL, Jan YY, Chen MF. The role of parenteral glutamine supplement for surgical patient perioperatively: Result of a single center, prospective and

- controlled study. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:849-55.
86. 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.
87. Fan YP, Yu JC, Kang WM, Zhang Q. Effects of glutamine supplementation on patients undergoing abdominal surgery. *Chinese Med Sci J* 2009;24:55-9.
88. 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.
89. 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.
90. Wilmore DW. The effect of glutamine supplementation in patients following elective surgery and accidental injury. *J Nutr* 2001;131(9 Suppl):S2543S-S2549. Disponible en: <http://doi:10.1093/jn/131.9.2543S>. Fecha de última visita: 9 de Febrero del 2018.
91. Jiang Z-M, Jiang H, Furst P. The impact of glutamine dipeptides on outcome of surgical patients: Systematic review of randomized controlled trials for Europe and Asia. *Clin Nutr* 2004;1(Suppl 1):S17-S23.
92. Zheng YM, Li F, Zhang MM, Wu XT. Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol.* 2006;12:7537-41.
93. Wang Y, Jiang ZM, Nolan MT, Jiang H, Han HR, Yu K; *et al.* The impact of glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition on outcomes of surgical patients: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Parenter Enter Nutr* 2010;34:521-9.
94. Yue C, Tian W, Wang W, Huang Q, Zhao R, Zhao Y, Li Q, Li J. The impact of perioperative glutamine-supplemented parenteral nutrition on outcomes of patients undergoing abdominal surgery: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Am Surg* 2013;79:506-13.
95. Kang K, Shu XL, Zhang YS, Liu XL, Zhao J. Effect of glutamine enriched nutrition support on surgical patients with gastrointestinal tumor: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Chinese Med J* 2015;128:245-51.
96. 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 metaanalysis. *Nutrients* 2015;7:481-99.
97. Kelly D, Wischmeyer PE. Role of L-glutamine in critical illness: New insights. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:217-222.
98. Gottschalk A, Wempe C, Goeters C. Glutamine in the ICU: Who needs supply? *Clin Nutr* 2013;32:668-9.
99. Souba WW, Klimberg VS, Plumley DA, Salloum RM, Flynn TC, Bland KI, Copeland EM. The role of glutamine in maintaining a healthy gut and supporting the metabolic response to injury and infection. *J Surg Res* 1990;48:383-91.
100. Griffiths RD, Jones C, Palmer TE. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 1997;13:295-302.
101. Powell-Tuck J, Jamieson CP, Bettany GEA, Obeid O, Fawcett HV, Archer C, Murphy DL. A double blind, randomised, controlled trial of glutamine supplementation in parenteral nutrition. *Gut* 1999;45:82-8.
102. Griffiths RD, Jones C, Palmer T. Six-month outcome of critically ill patients

- given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 2002;18:553-560.
103. Griffiths RD, Allen KD, Andrews FJ, Jones C. Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on acquired infection. *Nutrition* 2002;18:546-52.
104. Goeters C, Wenn A, Mertes N, Wempe C, van Aken H, Stehle P, Bone HG. Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:2032-7.
105. Fuentes Orozco C, Anaya Prado R, González Ojeda A, Arenas Márquez H, Cabrera Pivaral C, Cervantes Guevara G, Barrera Zepeda LM. L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr* 2004;23:13-21.
106. Estivariz CF, Griffith DP, Luo M, Szeszycki EE, Bazargan N, Dave N; *et al* Efficacy of parenteral nutrition supplemented with glutamine dipeptide to decrease hospital infections in critically ill surgical patients. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2008;32:389-402. <http://doi.10.1177/0148607108317880>. Fecha de última visita: 9 de Febrero del 2018.
107. Cetinbas F, Yelken B, Gulbas Z. Role of glutamine administration on cellular immunity after total parenteral nutrition enriched with glutamine in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Crit Care* 2010;25:661.e1-e6. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.jcrc.2010.03.011>. Fecha de última visita: 9 de Febrero del 2018.
108. Grau T, Bonet A, Miñambres E, Piñeiro L, Irlés JA, Robles A, Acosta J, Herrero I, Palacios V, Lopez J, et al. The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit Care Med* 2011;39:1263-8.
109. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Croal BL, Simpson WG, Vale LD, Battison CG, Jenkinson DJ, Cook JA. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ* 2011;342:d1542:d1542. Disponible en: <http://doi.10.1136/bmj.d1542>. Fecha de última visita: 10 de Febrero del 2018.
110. Cekmen N, Aydin A, Erdemli O. The impact of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on clinical outcome in critically ill patients. *E-SPEN Euro e-J Clin Nutr Metab* 2011;6:64-7. Disponible en: <http://doi.10.1016/j.eclnm.2011.02.001>. Fecha de última visita: 10 de Febrero del 2018.
111. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002;30:2022-9.
112. Avenell A. Glutamine in critical care: Current evidence from systematic reviews. *Proc Nutr Soc* 2005;65:236-41.
113. Avenell A. Current evidence and ongoing trials on the use of glutamine in critically-ill patients and patients undergoing surgery. *Proc Nut Soc* 2009;68:261-8.
114. Pérez Bárcena J, Marsé P, Cervera M, Frontera G, Llompарт Pou JA, Raurich J, García de Lorenzo A. Eficacia del dipéptido N (2)-L-Alanil-L-glutamina en los pacientes traumáticos ingresados en la UCI: Estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego; hipótesis y protocolo. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2012;27:116-22.

115. 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.
116. Tao KM, Li XQ, Yang LQ; *et al.* Glutamine supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD010050. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD10050.pub2>. Fecha de última visita: 10 de Febrero del 2018.
117. Wischmeyer PE, Dhaliwal R, McCall M, Ziegler TR, Heyland DK. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: A systematic review. *Crit Care* 2014;18:R76:1-17. Disponible en: <http://doi:10.1186/cc13836>. Fecha de última visita: 10 de Febrero del 2018.
118. Oldani M, Sandini M, Nespoli L, Coppola S, Bernasconi DP, Gianotti L. Glutamine supplementation in intensive care patients: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine* 2015;94(31):e1319-e1319. Disponible en: <http://doi:10.1097/MD.0000000000001319>. Fecha de última visita: 11 de Febrero del 2018.
119. Beger HG, Rau B, Mayer J, Pralle U. Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg* 1997;21:130-5.
120. Tenner S, Sica G, Hughes M, Noordhoek E, Feng S, Zinner M, Banks PA. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997;113:899-903.
121. Petrov MS, Pylypchuk RD, Emelyanov NV. Systematic review: Nutritional support in acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:704-12.
122. Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol* 2007;13:5043.
123. Karner J, Roth E. Alanyl-glutamine infusions to patients with acute pancreatitis. *Clin Nutr* 1990;9:43-4.
124. Ockenga J, Borchert K, Rifai K, Manns MP, Bischoff SC. Effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Clin Nutr* 2002;21:409-16.
125. Xian-Li H, Qing-Jiu M, Jian-Guo L, Yan-Kui C, Xi-Lin D. Effect of total parenteral nutrition (TPN) with and without glutamine dipeptide supplementation on outcome in severe acute pancreatitis (SAP). *Clin Nutr* 2004 (Suppl);1:43-7.
126. Sahin H, Mercanligil SM, Inanc N, Ok E. Effects of glutamine-enriched total parenteral nutrition on acute pancreatitis. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:1429-34.
127. Fuentes Orozco C, Cervantes Guevara G, Mucino Hernández I, López Ortega A, Ambriz González G, Gutiérrez de la Rosa JL; *et al.* L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition decreases infectious morbidity rate in patients with severe acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2008;32:403-11.
128. Zhan W, Huang S-W, Pei L. Significance of application of total parenteral nutrition associated with alanyl-glutamine on patients with acute severe pancreatitis. *Pract Prev Med* 2009;16:844-6.
129. Huang X-D, Hui H. Application of alanyl-glutamine dipeptide in patients with serious acute pancreatitis. *Mod Diagn Treat* 2010;21:342-3.
130. Liu X, Sun XF, Ge QX. The role of glutamine supplemented total parenteral nutrition (TPN) in severe acute pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:4176-80.
131. Asrani V, Chang WK, Dong Z, Hardy G, Windsor JA, Petrov MS. Glutamine supplementation in acute pancreatitis: A meta-analysis of

- randomized controlled trials. *Pancreatology* 2013;13:468-474.
132. Yong L, Lu QP, Liu SH, Fan H. Efficacy of glutamine-enriched nutrition support for patients with severe acute pancreatitis: A meta-analysis. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2016;40:83-94.
133. Castro Gutiérrez V, Rada G. ¿Tiene algún rol la suplementación con glutamina en el manejo de la pancreatitis aguda? *Medwave [Chile]* 2016;16 (Suppl3):6512-6512. Disponible en: <http://doi:10.5867/medwave.2016.6512>. Fecha de última visita: 11 de Febrero del 2018.
134. Zhong X, Liang CP, Gong S. Intravenous glutamine for severe acute pancreatitis: A meta-analysis. *World J Crit Care Med* 2013;2:4-8.
135. Nielson CB, Duethman NC, Howard JM, Moncure M, Wood JG. Burns: Pathophysiology of systemic complications and current management. *J Burn Care Res* 2017;38(1):e469-e481. Disponible en: <http://doi:10.1097/BCR.0000000000000355>. Fecha de última visita: 19 de Febrero del 2018.
136. Kaddoura I, Abu-Sittah G, Ibrahim A, Karamanoukian R, Papazian N. Burn injury: Review of pathophysiology and therapeutic modalities in major burns. *Ann Burns Fire Disast* 2017;30:95-102.
137. Tancheva D, Hadjiiski O. Effect of early nutritional support on clinical course and septic complications in patients with severe burns. *Ann Burns Fire Disast* 2005;18:74-8.
138. Demling RH, Seigne P. Metabolic management of patients with severe burns. *World J Surg* 2000;24:673-80.
139. Wischmeyer PE, Lynch J, Liedel J, Wolfson R, Riehm J, Gottlieb L, Kahana M. Glutamine administration reduces Gram-negative bacteremia in severely burned patients: A prospective, randomized, double-blind trial versus isonitrogenous control. *Crit Care Med* 2001;29:2075-80.
140. Zhou YP, Jiang ZM, Sun YH, He GZ, Shu H. The effects of supplemental glutamine dipeptide on gut integrity and clinical outcome after major escharectomy in severe burns: A randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Clin Nutr* 2004;1(Suppl): S55-S60.
141. Lin JJ, Chung XJ, Yang CY, Lau HL. A meta-analysis of trials using the intention to treat principle for glutamine supplementation in critically ill patients with burn. *Burns* 2013;39:565-70.
142. Pradelli L, Iannazzo S, Zaniolo O, Muscaritoli M, Eandi M. Effectiveness and cost-effectiveness of supplemental glutamine dipeptide in total parenteral nutrition therapy for critically ill patients: a discrete event simulation model based on Italian data. *Int J Technol Assessm Health Care* 2012;28: 22-8.
143. Pradelli L, Povero M, Muscaritoli M, Eandi M. Updated cost-effectiveness analysis of supplemental glutamine for parenteral nutrition of intensive-care patients. *Eur J Clin Nutr* 2015;69: 546-51.
144. Vanek VW, Matarese LE, Robinson M, Sacks GS, Young LS, Kochevar M; for the Novel Nutrient Task Force, Parenteral Glutamine Workgroup and the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. ASPEN position paper: Parenteral nutrition glutamine supplementation. *Nutr Clin Pract* 2011; 26:479-94.
145. Canadian Critical Care Nutrition Clinical Guidelines. Summary of topics and recommendations. Disponible en: <http://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpg/srrev.pdf>. Canadá: 2009. Fecha de última visita: 14 de Febrero del 2018.

146. Wernerman J. Glutamine supplementation. *Ann Intensive Care* 2011;1(1):25-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-25>. Fecha de última visita: 13 de Febrero del 2018.
147. Álvarez CS, de Aguirre MZM, Laguna LB. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Cirugía del aparato digestivo. *Medicina Intensiva [España]* 2011;35:42-7.
148. Malpica AB, García de Lorenzo Mateos A, González AR. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Paciente politraumatizado. *Medicina Intensiva [España]* 2011;35:68-71.
149. García de Lorenzo Mateos A, Leyba CO, Sánchez SS. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Paciente quemado crítico. *Medicina Intensiva [España]* 2011;35:63-7.
150. Toledo D, Castro M. *Terapia nutricional em UTI*. Editora Rubio. Sao Paulo: 2015.
151. Sales AEDSS, Batista FOC, Martins TDCL, de Carvalho Cunha AL. O papel da arginina e glutamina na imunomodulação em pacientes queimados-revisão de literatura. *Rev Bras Queimaduras* 2015;14:295-9.
152. Gomes RR, Logrado MHG. Atualidades em terapia nutricional na pancreatite aguda. *Comun Ciênc Saúde* 2012;149-159. Disponible en: http://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/periodicos/revista_ESCS_v23_n2_a06_atualidades_terapia_nutricional_pancreatite_aguda.p
[df](http://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/periodicos/revista_ESCS_v23_n2_a06_atualidades_terapia_nutricional_pancreatite_aguda.p). Fecha de última visita: 12 de Febrero del 2018.
153. García de Lorenzo A, Zarazaga A, García Luna PP, Gonzalez Huix F, López Martínez J, Miján A; *et al*. Clinical evidence for enteral nutritional support with glutamine: A systematic review. *Nutrition* 2003;19:805-11.
154. Jiang H, Chen W, Hu W, Cai B, Liao RJ. The impact of glutamine-enhanced enteral nutrition on clinical outcome of patients with critical illness: a systematic review of randomized controlled trials. *Chinese J Burns* 2009;25:325-30. Disponible en: <http://wprim.whocc.org.cn/admin/article/articleDetail?WPRIMID=305657&articleId=305657>. Fecha de última visita: 15 de Febrero del 2018.
155. van Zanten AR, Dhaliwal R, Garrel D, Heyland DK. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2015;19(1):294-294. Disponible en: <http://doi:10.1186/s13054-015-1002-x>. Fecha de última visita: 18 de Febrero del 2018.
156. Wernerman J, Kirketeig T, Andersson B, Berthelson H, Ersson A, Friberg H; *et al*; for the Scandinavian Critical Care Trials Group. Scandinavian Glutamine Trial: A pragmatic multicentre randomised clinical trial of intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:812-8.
157. 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.
158. 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.
159. Chen QH, Yang Y, He HL, Xie JF, Cai SX, Liu AR; *et al.* The effect of glutamine therapy on outcomes in critically ill patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care 2014;18(1):R8-R8. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc13185>. Fecha de última visita: 19 de Febrero del 2018.
160. Ledgard K, Mann B, Hind D, Lee MJ. What is the evidence for the use of parenteral nutrition (PN) in critically ill surgical patients: A systematic review and meta-analysis. Tech Coloproctol 2018;22:755-66. Disponible en: <http://doi:10.1007/s10151-018-1875-1>. Fecha de última visita: 24 de Febrero del 2018.
161. McRae MP. Therapeutic benefits of glutamine: An umbrella review of meta-analyses. Biomed Rep 2017;6:576-84. Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/br.2017.885>. Fecha de última visita: 16 de Febrero del 2018.
162. 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: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). JPEN J Parenter Enter Nutr 2016;40:159-211.
163. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP; *et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr 2019;38:48-79. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037>. Fecha de última visita: 20 de Febrero del 2018.
164. Grupo de Trabajo de Abordaje Nutricional en el Paciente Crítico. AANEP Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral. Comité de Soporte Nutricional y Metabolismo. SATI Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. 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.
165. Wernerman J. Glutamine- From conditionally essential to totally dispensable? Crit Care 2014;18(4):162-162. Disponible en: <http://doi:10.1186/cc13964>. Fecha de última visita: 20 de Febrero del 2018.
166. Smedberg M, Wernerman, J. Is the glutamine story over? Crit Care 2016;20:361-6. Disponible en: <http://doi:10.1186/s13054-016-1531-y>. Fecha de última visita: 20 de Febrero del 2018.
167. Stehle P, Kuhn KS. Glutamine: An obligatory parenteral nutrition substrate in critical care therapy. BioMed Res Int 2015;2015:1-7. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/545467/>. Fecha de última visita: 21 de Febrero del 2018.