ACTUALIZACIONES MONOGRÁFICAS ISSN 2250-7183 (en línea)

GLUTAMINA: SU PAPEL EN EL PACIENTE CRÍTICO

GLUTAMINE: THE ROLE IN CRITICALLY ILL PATIENTS

Jesús Manuel Morán López, Fidel Jesús Enciso Izquierdo, María Piedra León, Ruth Morán López, Miriam Hernández González, José Antonio Amado Señaris

Correspondencia: Jesús Manuel Morán López
E-mail: jesusmoranlopez@yahoo.es
Presentado: 30/04/15
Aceptado:16/06/15

RESUMEN

La glutamina es un aminoácido condicionalmente esencial considerado actualmente como un importante fármaco-nutriente. Niveles plasmáticos bajos de glutamina han demostrado comportarse como un factor independiente de mortalidad en el paciente crítico, y su adición al soporte nutricional ha probado disminuir las complicaciones infecciosas, la mortalidad y la estancia hospitalaria. En los últimos años han aparecido nuevos estudios que indican la necesidad de individualizar la vía de acceso y la dosis y el período de suplementación para determinados grupos de pacientes candidatos a la suplementación con glutamina, y por otra parte, a tenor de los resultados, es aconsejable evitarla en situaciones de shock hipovolémico inestable, fallo multiorgánico o insuficiencia renal no sometida a técnicas de depuración.

Palabras clave: glutamina, suplementación con glutamina, nutrición enteral, nutrición parenteral, paciente crítico, cirugía, pancreatitis, metaanálisis, revisión sistemática de la literatura, estudio randomizado aleatorizado.

Actualización en Nutrición 2015; Vol. 16 (72-79)

ABSTRACT

Glutamine is a conditionally essential aminoacid which is nowadays considered an important pharmaconutrient. Low serum levels of glutamine have proven to be an independent predictor of mortality in the critically ill patient. Supplementation with glutamine as a part of a nutritional therapy has demonstrated to reduce infectious complications, length of stay in hospital and mortality. Recent new published data show the need to individualize the route, dose, length of supplementation for determined groups of candidate patients to glutamine administration. On the other hand, according to results, glutamine is not recommended in case of unstable hypovolemic shock, multiorgan faillure, or renal failure not subjected to depuration techniques.

Key words: *glutamine, glutamine supplementation, enteral nutrition, parenteral nutrition, critically ill patient, surgery, pancreatitis, meta-analysis, systematic review, randomized trial.*

Actualización en Nutrición 2015; Vol. 16 (72-79)

INTRODUCCIÓN

Actualmente existe un creciente interés acerca de determinados compuestos de alimentos o alimentos en sí, que además de su función nutricional, pueden desempeñar otras funciones que proporcionen beneficios médicos, incluyendo la prevención y el tratamiento de las enfermedades. Dichas sustancias constituyen lo que hoy en día se denomina "fármaco-nutrientes", y dentro de ellos, y especialmente en el paciente crítico, la glutamina acapara un gran foco de atención en los últimos años asociándose a efectos beneficiosos como la disminución de la estancia hospitalaria, la reducción de la incidencia de infecciones o el aumento de la supervivencia. Por ello, creemos necesario actualizar los conocimientos acerca de la utilización de esta molécula como parte del soporte nutricional del paciente crítico, y con tal fin, hemos realizado una revisión partiendo de una búsqueda en Pubmed de los artículos publicados en los últimos 15 años y seleccionando los más relevantes (guías de práctica clínica -GPC-, metaanálisis, revisiones sistemáticas de la literatura -RSL-, estudios propectivos aleatorizados).

Glutamina: estructura y funciones

La glutamina es un aminoácido condicionalmente esencial que se caracteriza por tener dos grupos amino en su estructura: un grupo primario alfa amino y otro amida adicional (Figura 1). Constituye el aminoácido libre más abundante del organismo, con concentraciones basales de hasta 500-900 µmol/l[1]; asimismo es el más abundante en el medio intracelular y constituye el 61% de los aminoácidos

del músculo esquelético[2]. En su metabolismo intervienen dos moléculas clave: la glutamino-sintetasa y la glutaminasa fosfato dependiente. La primera es la encargada de sintetizar la glutamina a partir de glutamato, amonio y ATP, y la segunda constituye el paso limitante en la degradación de glutamina a glutamato y amonio. La mayor parte de los tejidos del organismo tiene ambos tipos de enzimas, si bien una actividad predomina sobre la otra haciendo que dicho tejido sea productor neto (como el músculo) o degradador neto (como el intestino delgado) de glutamina[3]. Por su estructura, la glutamina constituye el componente principal junto a la alanina para facilitar el transporte interorgánico de nitrógeno en los seres humanos. Proporciona así nitrógeno para múltiples vías biosintéticas sirviendo como precursor para los anillos púricos y pirimidínicos de los ácidos nucleicos, síntesis proteica o de aminoazúcares. Sus acciones en el organismo son muy diversas y podemos clasificarlas en tres grupos.

1) Funciones metabólicas[4]

La glutamina es un sustrato metabólico con varias posibilidades (Figura 2), ya que se incorpora a la síntesis de proteínas pero también se transforma de forma reversible en glutamato mediante la glutaminasa, siendo donante del grupo amino o al revés, captándolo, teniendo un papel trascendental en la eliminación del amonio tisular ya que lo capta en tejidos periféricos y lo libera en el hígado y la corteza renal. En este último órgano, los iones amonio producidos contribuirán al equilibrio ácido-base.

Otras funciones metabólicas de la glutamina incluyen, tras ser desaminada, la síntesis de nucleótidos, asparragina y glucosamina por el grupo amino, y la síntesis de aminoácidos (por transaminación), proteínas, ácido gammaaminobutírico (GABA) o folatos por el glutamato resultante, el cual puede entrar en el ciclo de Krebs tras la transaminación, en la que se transforma en cetoglutarato, y puede aprovecharse en el metabolismo energético o bien en la síntesis de otros compuestos diversos.

Por otra parte, la glutamina es un nutriente esencial para las células de división rápida y para las células que pueden tener bruscos aumentos[6] relacionados con su función en sus demandas energéticas, como son las células de la fagocitosis y de la secreción. La glutamina proporciona la mayor parte de la energía requerida por los linfocitos y los macrófagos, pero sobre todo el organismo la emplea como sustrato básico en la síntesis de los ácidos nucleicos y de otros constituyentes que se requieren en la división celular. Los requerimientos de glutamina de linfocitos, macrófagos, sistema inmune completo y sistema hematopoyético aumentan en situaciones de alta proliferación celular, como la sepsis o la agresión. Además se considera que el proceso de curación-cicatrización puede incrementar aún más los requerimientos de glutamina.

A parte de ser un sustrato metabólico, la glutamina estimula la síntesis hepática de lípidos, la síntesis de glucógeno, la gluconeogénesis hepática y renal y la síntesis de proteína muscular. La glutamina también modula la expresión de genes que codifican enzimas implicadas en el metabolismo de los aminoácidos en el hígado e intestino (fosfoenolpiruvato kinasa, glutamina sintetasa y arginosuccinato sintetasa) y del metabolismo de los ácidos grasos y nucleótidos de adenina en el corazón (palmitoilcarnitina transferasa y adenilsuccinato sintetasa isoenzima[1]). Por último, la producción de glutamato a partir de glutamina revierte el efecto estimulador de la interleuquina 1 beta sobre la expresión del gen de arginosuccinato sintetasa 1, por lo que la glutamina puede regular la expresión de un mismo gen por diferentes vías, en función del tipo celular y de las condiciones fisiopatológicas.

2) Proliferación, diferenciación y supervivencia celular[5]

La glutamina contribuye a los efectos tróficos celulares mediante la síntesis de proteínas y nucleótidos, disminuyendo la proteólisis, modulando ciertos factores de crecimiento como el factor de crecimiento endotelial (EGF) y la hormona del crecimiento (GH) e inhibiendo la apoptosis. Algunos de estos efectos son mediados por la síntesis y activación de factores de transcripción específicos en varios tipos celulares. La glutamina estimula la expresión del factor c-jun y aumenta niveles de ornitina descarboxilasa, que conduce a la síntesis de poliaminas. En enterocitos activa dos tipos de kinasas, ERK y JRK, implicados en la diferenciación y proliferación celular respectivamente comportándose como un nutriente específico del enterocito a la hora de mantener la función de barrera intestinal y reducir la translocación bacteriana y la endotoxemia[7]. Inhibe algunos genes implicados en la degradación proteica y la apoptosis, si bien en células de tumores como el cáncer de mama humano ejerce un efecto proapoptótico.

3) Modulación de la respuesta inflamatoria

Además de los efectos citados anteriormente, la glutamina puede modular la respuesta inflamatoria a través de sus efectos antiinflamatorios. La glutamina es una molécula precursora del glutatión; induce la expresión de las proteínas de choque térmico (HSP), modula la expresión génica de genes relacionados con la apoptosis e interviene en las cascadas de señalización intracelular[8-10]. A nivel de la mucosa intestinal encontramos una elevada actividad antioxidante mediada por glutatión, y la reducción de esta actividad conlleva atrofia de mucosa y, consecuentemente, diarrea y malabsorción; este déficit de actividad antioxidante mediada por glutatión es reversible con la administración de glutamina[11]. Durante situaciones de estrés en las células del lecho esplácnico, la expresión de HSP protege de efectos apoptóticos y daño celular oxidativo, particularmente las HSP-70 y 72. La síntesis y expresión de estos dos subtipos de HSPs se ha correlacionado directamente y de forma dosis dependiente con los niveles intracelulares de glutamina en macrófagos[12]. Además, la síntesis de HSP-70 dependiente de glutamina se ha relacionado con la disminución de los niveles circulantes de interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y y factor de necrosis kappa-beta (NF-$\kappa\beta$) en estudios in vitro[12,13].

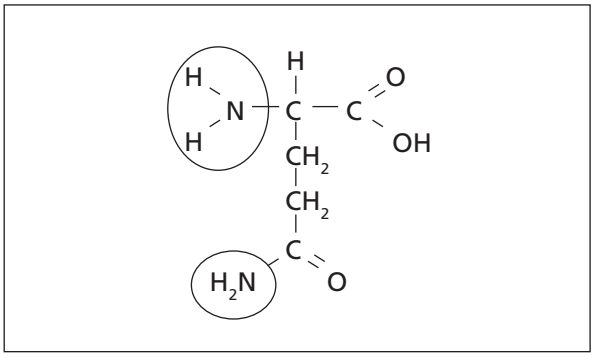
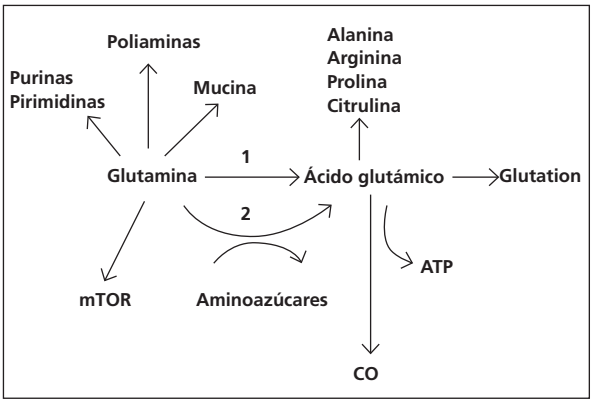


Figura 1: Estructura molecular de la glutamina. Obsérvense los dos grupos amino (rodeados).



1) Glutaminasa. 2) Glutamina-fructosa-6-P-transaminasa.

Figura 2: Rutas metabólicas en las que participa la glutamina.

Deplección de glutamina

Una baja concentración de glutamina en plasma es el mejor indicador de agotamiento de glutamina[14]. Basándose en estos estudios, en las últimas publicaciones se utiliza como límite inferior de la normalidad una concentración plasmática de glutamina con un valor inferior a 420 µmol/L. Concentraciones de glutamina en plasma inferiores a este valor se han mostrado como un factor independiente de mortalidad al ingreso y a los seis meses en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI)[14,15].

Uso de glutamina como fármaco-nutriente

Los beneficios de la utilización de la glutamina como fármaco-nutriente han sido el objetivo de numerosos estudios clínicos. En el año 2009, la Sociedad Canadiense de Cuidados Intensivos en sus GPC (CCCNG)[16] publicó los resultados de un metaanálisis realizado por la sociedad en el cual examinaron 21 estudios evaluando los resultados de la administración de glutamina en el paciente crítico, tanto por vía enteral como por vía parenteral. El estudio incluyó a 1.564 pacientes y se describieron resultados impactantes: reducción significativa de la mortalidad del 20 al 14,7% (RR 0,75, IC 95% 0,61-0,93), reducción de la estancia hospitalaria (RR 0,79, IC 95% 0,68-0,93) y reducción de las complicaciones infecciosas (RR -2,56; IC 95% -4,39 a -0,74). Sin embargo, en el estudio de subgrupos analizando solamente los estudios en los que se administró la glutamina por vía enteral (8 estudios que incluían a 691 pacientes), sólo se demostró reducción de la estancia hospitalaria, sin comprobar repercusión sobre la tasa de infecciones ni de mortalidad. Esto puede deberse a la alta heterogeneidad de los pacientes que reciben SNE, ya que la suplementación enteral con glutamina en pacientes quemados o po-

litraumatizados clínicos ha demostrado reducir las complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria y aumentar la supervivencia[17-22]; dado que estos estudios son unicéntricos y la dosis y la duración de la suplementación con glutamina no es uniforme, de momento no es posible generalizar los resultados ni establecer una dosis ni un período de administración recomendado. A continuación recogemos los grados de recomendación de la suplementación con glutamina por vía enteral manifestada por las principales sociedades científicas internacionales y nacionales (Tabla 1).

Patología	Sociedad científica (año)	Grado de recomendación	Dosis recomendada
Paciente quemado crítico	CCNPG (2013)[23]	"Debería ser considerada"	0,3-0,5 g/kg/día
	ASPEN (2009)[24]	"Grado de recomendación B"	-
	SENPE-SEMICYUC (2011)[25]	"Grado de recomendación A"	>0,37 g/kg/día
	ESPEN (2014)[26]	"Debería ser considerada"	0,3 g/Kg/día 5-10 días
Paciente crítico politraumatizado	CCNPG (2013)[23]	"Debería ser considerada"	0,3-0,5 g/kg/día
	ASPEN (2009)[24]	"Grado de recomendación B"	-
	SENPE-SEMICYUC (2011)[27]	"Grado de recomendación A"	-
	ESPEN (2006)[28]	"Grado de recomendación A"	-

Tabla 1: Recomendaciones de suplementación con glutamina por vía enteral. CCNPG (Critical Care Nutrition Practical guidelines), ASPEN (American Society of Parenteral and Enteral Nutrition), SENPE-SEMYCIUC (Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral -Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias), ESPEN (European Society of Parenteral and Enteral Nutrition).

Respecto de la suplementación con glutamina por vía parenteral, los beneficios de su utilización se han descrito principalmente en el paciente crítico como se relatan en el metaanálisis de la CCCNG y su utilización era ampliamente indicada por las principales sociedades científicas hasta 2011, como mostramos en la Tabla 2.

Tipología de paciente crítico que recibe NP	CCNPG 20091[6]	ESPEN 2009	ASPEN 2011[33]	SENPE-SEMI-CYUC 2011
Paciente quirúrgico	-	Puede ser de beneficio (not reported)[29]	Posible beneficio	Recomendación A[34]
Paciente crítico (UCI)	Fuertemente recomendada	Recomendación A[30]	Beneficio	Recomendación A[35]
Pancreatitis grave	-	Recomendación B[31]	Posible beneficio	Recomendación B[36]
Sepsis	-	-	-	Recomendación B[37]
TMO	-	Recomendación B[32]	Posible beneficio	Recomendación A[38]

Tabla 2: Recomendaciones de suplementación con glutamina por vía parenteral hasta 2011. CCNPG (Critical Care Nutrition Practical guidelines), ASPEN (American Society of Parenteral and Enteral Nutrition), SENPE-SEMYCIUC (Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral - Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias), ESPEN (European Society of Parenteral and Enteral Nutrition).

Sin embargo, en los últimos años han aparecido dos nuevos estudios que cuestionan dichos beneficios: el estudio SIGNET[39] y el REDOXS[40]. El estudio SIGNET, liderado por Andrews, es un ensayo clínico a doble ciego, randomizado, multicéntrico que analiza la suplementación con glutamina (a dosis de 20g/día), selenio o ambos en 502 pacientes ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) durante más de 48 horas, con disfunción intestinal que justifique la utilización de nutrición parenteral (NP) (con un aporte calórico por parte de la NP mayor del 50% de los aportes totales). En este estudio se excluyeron a los pacientes con insuficiencia renal grave no sometidos a técnicas de reemplazo renal. Los objetivos principales del estudio fueron las infecciones en los primeros 14 días y la mortalidad, siendo los objetivos secundarios la estancia en UCI y en el centro hospitalario, el uso de antibióticos y el fallo multiorgánico. La conclusión del estudio fue la ausencia de efectos beneficiosos de la suplementación de glutamina o glutamina y selenio respecto del grupo control.

Ahora bien, si analizamos pormenorizadamente dicho estudio, hemos de destacar que el aporte calórico y proteico no se realiza de forma individualizada (se utilizó una formulación estándar con 12,5 g de nitrógeno y 2.000 kcal), que los aportes de glutamina se encuentran en rangos bajos o inferiores a los recomendados por las GPC (20,2 g, cuando las dosis recomendadas oscilan entre 0,2 y 0,4 g/k/día durante

5-10 días) y que formaban parte de los aportes nitrogenados totales, sin ser añadidos adicionalmente al aporte proteico inicial. Además la mediana de tiempo de utilización de NP con glutamina fue de 5,1 días (máximo 7) y que en el caso de pacientes malnutridos (27%) se reducían los aportes de la solución de NP para evitar hiperalimentación disminuyéndose, por lo tanto, los aportes de glutamina.

El estudio REDOXS, liderado por Heyand, por su parte, fue publicado en el año 2013. Se trataba de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y bifactorial, con un amplio tamaño muestral (1.218) y con una buena metodología. Incluía pacientes sometidos a ventilación mecánica en fracaso multiorgánico y los randomizaba en cuatro grupos: glutamina, antioxidantes, ambos y el grupo control. Tras analizar los resultados, se concluyó que la suplementación con glutamina tiene efecto perjudicial en el paciente crítico porque aumenta la mortalidad hospitalaria y a los seis meses; sin embargo, analizando los pormenores del estudio, descubrimos que incumple varias de las recomendaciones de la ficha técnica del fármaconutriente: excede las dosis máximas de glutamina recomendadas en la ficha técnica (0,57 g/k/día), se administra de forma mixta vía parenteral y enteral durante las primeras 24 horas del ingreso independientemente de la situación clínica del enfermo, estando un alto porcentaje de ellos en situación de shock, sobre todo séptico y también se administra a pacientes con fracaso renal sin técnicas de reemplazo renal. Si nos centramos en el cumplimiento del soporte nutricional, cabe destacar que la mayoría del aporte es por vía enteral y que el aporte calórico/proteico administrado sólo cubre el 50% de los requerimientos estimados y que un 10% de los pacientes en cada grupo estudiado no recibe nutrición. Por estas razones, este estudio no ha sido incluido en los últimos metaanálisis y RSL[41,42]. De hecho el mismo autor ha publicado recientemente[43] un análisis post-Hoc de su estudio para intentar individualizar aquellos pacientes que pueden beneficiarse de la suplementación con glutamina. Su conclusión es que la glutamina administrada de forma aislada (sin soporte nutricional acompañante) o la administración de dosis altas de glutamina y antioxidantes administradas en pacientes con fallo multiorgánico e insuficiencia renal no es beneficiosa y puede aumentar la mortalidad.

La aparición de ambos estudios ha llevado a cambiar las indicaciones para la suplementación con glutamina parenteral en el paciente crítico en la última revisión de las GPCde la CCCGP (2013), admitiendo que la suplementación con glutamina puede tener un posible beneficio respecto de la tasa de aparición de infecciones y la disminución de la estancia hospitalaria. No indican la suplementación con glutamina en pacientes con shock o fallo multiorgánico.

No obstante, durante este período también se han publicado estudios de menor tamaño muestral[44,45], pero de adecuada metodología, como el estudio liderado por Grau[45] en los que la suplementación con glutamina en pacientes que reciben un soporte nutricional especializado adecuado vuelve a asociarse a reducción de la incidencia de infección nosocomial, estancia en UCI y mortalidad.

Por último, tras la publicación de los estudios REDOXS y SIGNET entre otros, se han publicado un nuevo metaanálisis y una nueva RSL en los que se ha excluido el estudio REDOXS. En el metaanálisis realizado por Bollhalder publicado en 2013[41] se incluyeron 40 estudios para determinar los efectos de la suplementación con glutamina asociada a NP vs NP sin suplementación. Se describió una tendencia no significativa en la reducción de mortalidad precoz (RR=0,89, IC 95% 0,77-1,04) pero sí se obtuvieron resultados significativos respecto de la reducción de aparición de infecciones (RR= 0,83%; IC 95% 0,72-0,75) y disminución de estancia hospitalaria en 2,35 días (IC 95% -3,68 a -1,02). En la discusión, los autores reconocen que el peso del estudio SIGNET puede influir en los resultados dada la importancia de su tamaño muestral. Más recientemente, Wischmeyer[42] ha publicado una revisión sistemática de la literatura para determinar los efectos de la suplementación con glutamina solamente por vía parenteral en los pacientes críticos en unidades de cuidados intensivos que recibieron soporte nutricional. La revisión incluye 26 estudios que agrupan a 2.484 pacientes. Tras el análisis, los autores muestran que la suplementación con glutamina asociada al soporte nutricional se relaciona con una disminución significativa de la estancia hospitalaria (2,56 días, IC 95% -4,71 a -0,42 días, p=0,02) y de la mortalidad intrahospitalaria (RR 0,68, IC 95% 0,51-0,9, p=0,008) y una tendencia significativa hacia la reducción de mortalidad por todas las causas (RR 0,88%, IC 95% 0,75-1,03, p=0,1), a reducción de complicaciones infecciosas (RR 0,86, IC 95% 0,73-1,02, p=0,09) y estancia en UCI (-1,94 días, IC 95% -4,10 a 0,28, p=0,09). Concluyen que la suplementación parenteral con glutamina en el contexto de un plan de soporte nutricional en el paciente crítico reduce la estancia y la mortalidad intrahospitalaria con una tendencia significativa a disminuir la tasa de infecciones, la mortalidad

por todas las causas y la estancia en la UCI. Sugieren además que la dosis a utilizar no sea superior a 0,5 g/kg/día ni que sea empleada en pacientes con fallo multiorgánico o shock hipovolémico que requiera altas dosis de vasopresores.

Analizando distintos subtipos de pacientes críticos también podemos encontrar evidencias a favor de la suplementación con glutamina en pacientes que reciben soporte nutricional, principalmente por vía parenteral. Aquellos en los que se acumula mayor evidencia acerca de su utilización son los pacientes quirúrgicos y los enfermos afectados de pancreatitis. Sobre los pacientes quirúrgicos, encontramos tres metaanálisis publicados en los 10 últimos años. En el primero de ellos, Zheng[46] describió que la suplementación con glutamina de la fórmula de NP administrada a pacientes quirúrgicos se asociaba a una disminución del riesgo de infecciones (OR 0,24, IC 95% (0,06-0,93) p=0,04) y de la estancia hospitalaria (-3,55 días (IC 95% -5,26 a -1,84, p= 0,00001). Además, los pacientes suplementados presentaron de forma estadísticamente significativa una mayor acumulación de nitrógeno que los controles correspondientes. Más adelante, Wang[47] publicó en 2010 los resultados de su metaanálisis comparando NP vs NP suplementada con glutamina en el paciente quirúrgico. La suplementación volvió asociarse de forma estadísticamente significativa a una disminución de la estancia hospitalaria de entre 4 y 5 días (según el tipo de dipéptido de glutamina utilizado) y de una disminución de la incidencia de infecciones (RR 0,69, IC 95% (0,5-0,95), p=0,02). Por último, Yue[48] revisó nuevamente los estudios concernientes al mismo tema en 2013. Sus conclusiones refrendan las expuestas anteriormente por sus compañeros (disminución de la incidencia de infecciones, reducción de la estancia hospitalaria y mayor acúmulo de nitrógeno en los pacientes suplementados). Sin embargo, la recomendación acerca de la suplementación con glutamina de las fórmulas de NP de los pacientes quirúrgicos que precisan este tipo de soporte nutricional aún no es uniforme entre las diferentes GPC que mencionan este aspecto; hay que tener en cuenta que las GPC de ESPEN fueron publicadas en 2009, previamente a la publicación de los metaanálisis de Wang y Yue. Desde nuestro punto de vista, dados los efectos beneficiosos demostrados, consideramos adecuada la suplementación con glutamina de las fórmulas de NP administradas a estos pacientes.

Respecto de los pacientes con pancreatitis aguda, la suplementación de la NP con glutamina vs la no suplementación de la misma ha sido objeto de estudio de un reciente metaanálisis[49]. En éste se incluyeron 505 pacientes y las conclusiones favorecen nuevamente a la suplementación con glutamina en aquellos pacientes que reciben NP, no así en los candidatos a nutrición enteral. La suplementación con glutamina en este escenario se asoció a una disminución de la mortalidad (RR 0,3, IC 95% 0,15-0,6, p<0,001) y de las complicaciones infecciosas (RR 0,58, IC 95% 0,39-0,87; p=0,009), así como una tendencia levemente significativa hacia la reducción de la estancia hospitalaria (-1,35 días, IC 95% -3,25 a 0,26, p=0,17). El resultado de este metaanálisis concuerda con las recomendaciones de las GCP de las principales sociedades científicas nacionales e internacionales (ver Tabla 2).

Presentaciones existentes de glutamina

Administración de glutamina por vía enteral

Como hemos comentado anteriormente, la suplementación con glutamina por vía enteral ha demostrado ser beneficiosa en pacientes quemados y politraumatizados. Las dietas poliméricas y oligoméricas basadas en hidrolizados de caseína o lactoalbúmina aportan glutamina (2-4 g/l) dado que este aminoácido forma parte del componente proteico[3]; sin embargo tanto la biodisponibilidad (ya que el enterocito capta gran cantidad de glutamina administrada por vía enteral para utilizarla como sustrato energético, por lo cual la cantidad de glutamina que alcanza la vena porta puede ser insuficiente[50]) como la cantidad de glutamina aportada por estas fórmulas no parece ser la adecuada para alcanzar las recomendaciones dadas por las GPC. No obstante existen módulos en el mercado para realizar la suplementación. Los módulos en forma de polvo previenen la degradación de la L-glutamina que se produciría si la dieta estuviese presentada en forma líquida. Dichas fórmulas han de reconstituirse y administrarse en un intervalo inferior a las 36 horas para asegurar la estabilidad de la solución.

Administración de glutamina por vía parenteral[3]

La adición de glutamina libre a las fórmulas de aminoácidos presenta problemas de baja solubilidad en agua, alta temolabilidad de la glutamina (que no permite la esterilización térmica convencional) y descomposición de glutamina (formando amonio y ácido piroglutámico); por ello, para solventar estos problemas actualmente se emplean los dipéptidos de glutamina (alanina-glutamina y glicina-glutamina). Hay que conocer que las concentraciones de dipépti-

dos son diferentes a las concentraciones de glutamina en sí, hecho importante al momento de calcular las dosis de glutamina a administrar a los diferentes tipos de pacientes. Actualmente en España existen dos formulaciones comerciales que contienen glutamina: la solución de aminoácidos Glamin©, que contiene 20 g de glutamina por 22 g de nitrógeno y el dipéptido de alanina-glutamina (Dipeptiven©), presentado en viales de 100 ml que contienen 13,46 gr de glutamina y 8,2 gramos de alanina.

CONCLUSIONES

• La glutamina es un aminoácido semi-esencial que se comporta como fármaco-nutriente con acciones específicas en distintos subtipos de pacientes críticos.

• Por vía enteral a dosis comprendidas entre 0,3 y 0,5 g/kg/día durante un período de 5 a 10 días ha demostrado disminuir las complicaciones infecciosas, la estancia hospitalaria y aumentar la supervivencia en pacientes quemados o politraumatizados que reciben NE.

• Por vía parenteral, suplementando a un soporte nutricional parenteral en pacientes críticos ingresados en UCI, ha demostrado reducir la mortalidad y las complicaciones hospitalarias, con tendencia a disminuir las complicaciones infecciosas.

• Los subgrupos de pacientes críticos en los que existe mayor evidencia para la suplementación con glutamina son los pacientes postquirúrgicos y aquellos con pancreatitis que reciben NP.

• Debe establecerse aún la dosis adecuada de glutamina (0,2-0,57g/k/día según las distintas GPC) y el período de administración (5-10 días), así como las indicaciones para otros subtipos de pacientes críticos.

• La glutamina no debe administrarse sin estar asociada a un plan de soporte nutricional, así como a pacientes en shock, fallo multiorgánico o insuficiencia renal grave. Asimismo no parece prudente exceder la dosis de 0,57g/k/dia de glutamina, ya que en estas situaciones la suplementación con glutamina se ha asociado a un aumento de la mortalidad.

REFERENCIAS

1. Brosnan JT. Interorgan amino acid transport and its regulation. J. Nutr. 2003; 133 (6) (suppl 1): 2068S-2072S.
2. Santora R, Kozar RA. Molecular mechanism of pharmaconutrients. J. Surg. Res. 2010; 161: 288-294.
3. García de Lorenzo A, Culebras Fernández JM. Inmunonutrición (farmaconutrición). Análisis crítico de su empleo. Nutr. Clin. Med. 2012 VI (1) 16-33.
4. Gil Hernández A, Sánchez de Medina Contreras F. Aminoácidos semi-esenciales y derivados de aminoácidos de interés nutricional. En Gil A; editor. Tratado de Nutrición 2ª edición, 2010, Editorial Panamericana. Vol. I, Cap. 14, págs. 355-359.
5. Curi R, Newsholme P, Procopio J, Lagranha C, Gorjão R, Pithon-Curi TC. Glutamine, gene expression and cel function. Front Biosci. 2007 Jan 1; 12:344-57.
6. Newsholme EA, Crabtree B, Ardawi MS. The role of high rates of glycoslysis and glutamine in rapidly dividing cells. Biosci. Rep. 1985; 5(5): 393-400.
7. Hanna M, Kudsk K. Nutritional and pharmacological enhacement of gut-associated lymphoid tissue. Can J. Gastroenterol. 2004; 14 (Suppl D): 145D-151-D.
8. Curi R, Lagranha CJ, Doi SQ. Molecular mechanisms of glutamine action. J. Cell Phisiol. 2005; 204 (2): 392-401.
9. Wischmeyer PE, Musch MW, Madonna MB, Thisted R, Chang EB. Glutamine protects intestinal epithelial cells: role of inductible HSP70. Am. J. Physiol 1997; 272 (4, pt 1): G879-G884.
10. Yang R, Tan X, Thomas AM, et al. Alanine-glutamine dipeptide (AGD) inhibits expression of inflammation-related genes in hemorrhagic shock. JPEN 2007; 31(1): 32-36.
11. Luo M, Fernández-Estívariz C, Jones DP. Depletion of plasma antioxidants in surgical intensive care unit patients requiring parenteral feeding: effects of parenteral nutrition with or without alanyl-glutamine dipeptide supplementation. Nutrition. 2008; 24(1): 37-44.
12. Wischmeyer PE, Riehm J, Singleton KD. Glutamine attenuates tumor necrosis factor-alpha release and enhances heat shock protein 72 in human peripheral blood mononuclear cells. Nutrition 2003; 19 (1): 1-6.
13. Singleton KD, Beckey VE, Wischmeyer PE. Glutamine prevents activation of NF-KappaB and stress kinase pathways, attenuates inflammatory cytokine release, and prevents acute respiratory distress síndrome (ARDS) following sepsis. Shock 2005; 24(6): 583-589.
14. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M, Van der Spoel HJ, Zandstra DF: Plasma Glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. Intensive Care Med 2001; 27:84-90.
15. Rodas PC, Rooyackers O, Herbert C, Norberg A, Wernerman J. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. Clin. Sci. (Lond); 2012 Jun, 122(12):591-7.
16. Critical Care Nutrition. Canadian clinical practice guidelines. http://www.criticalcarenutrition.com. Accessed Septembre 15, 2012.
17. Wischmeyer PE, Lynch J, Liedel J, Wolfson R, Riehm J, Gottlieb L, et al. 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.
18. Garrel D, Patenaude J, Nedelec B, Samson L, Dorais J, Champoux J, et al. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial. Crit. Care Med. 2003; 31: 2444-9.
19. Peng X, Yan H, You Z, Wang P, Wang S. Effects of enteral supplementation with glutamine granules on intestinal mucosal barrier function in severe burned patients. Burns 2004; 30:135-9.
20. Peng X, Yan H, You Z, Wang P, Wang S. Clinical and protein metabolic efficacy of glutamine granules-supplemented enteral nutrition in severely burned patients. Burns 2005; 31:342-6.

21. Zhou YP, Jiang ZM, Sun YH, Wang XR, Ma EL, Wilmore D. The effect of supplemental enteral glutamine on plasma levels, gut function, and outcome in severe burns: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. J. Parenteral Enteral Nutr. 2003; 27:241-5.
22. Peng X, Yan H, You Z, Wang P, Wang S. Glutamine granule-supplemented enteral nutrition maintains immunological function in severely burned patients. Burns 2006; 32:589-93.
23. Disponible en www.criticalcarenutrition.com/ docs(cpgs2014/4.1c_es.pdf).
24. Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, Vinvent W MD, McCarthy, Mary RN, Roberts P, Taylor B, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in de adult critically ill patient. Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Crit. Care Med. 2009; 37(5): 1757-1761.
25. García de Lorenzo y Mateos A, Ortiz Leyba C, Sánchez SM. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Paciente quemado crítico. Med. Intensiva. 2011; 35 (Supl 1): 63-67.
26. Rousseau AF, Losser MR, Ichai C, Berger MM. ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns. Clin. Nutr. 32; 2013, 497-502.
27. Blesa Malpica AL, García de Lorenzo y Mateos A, Robles González A. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYYUC-SENPE: Paciente politraumatizado. Med. Intensiva 2011; 35 (Supl1):68-71.
28. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, Nitenberg G, van den Berghe G, Wernerman J, Ebner C, Hartl W, Heymann C, Spies C. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. Clinical Nutrition; 2006, 25, 210-223.
29. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery. Clinical Nutrition 28; 2009, 378-386.
30. Singer P, Berger M, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Leverve X, Pichard C. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. Clinical Nutrition 28 (2009) 387-400.
31. Gianotti L, Meier R, Lobo DN, Bassi C, Dejong CHC, Ockenga J, Irtun O, MacFie J. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: pancreas. Clinical Nutrition 28; 2009, 428-435.
32. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. Clinical Nutrition 28; 2009, 445-454.
33. Vincent W, Vanek, Matarese LE, Robinson M, Sacks GS, Lorraine S, Kochevar M. A.S.P.E.N. Position paper: parenteral nutrition glutamine supplementation. Nutr. Clin. Pract. 2011 26: 479.
34. Sánchez Álvareza C, Zabarte Martínez de Aguirre M, Bordejé Laguna L. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: cirugía del aparato digestivo. Med Intensiva. 2011; 35(Supl 1):42-47.
35. Bonet Sarisa A, Márquez Vácaro JA, Serón Arbeloa C. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: requerimientos de macronutrientes y micronutrientes. Med Intensiva. 2011; 35(Supl 1):17-21.
36. Bordejé Laguna C, Cárdenas L, Acosta Escribano J. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: pancreatitis aguda grave. Med. Intensiva. 2011; 35 (Supl 1):33-37
37. Ortiz Leybaa C, Montejo Gonzálezb JC, Vaquerizo Alonso C. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: paciente séptico. Med. Intensiva. 2011; 35 (Supl 1):72-76
38. Planas M, Fernández-Ortega JF, Abilés J. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: paciente oncohematológico. Med. Intensiva. 2011; 35 (Supl 1):53-56.
39. Andrews P, 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: 1542.
40. Heyland DK, Dhaliwal R. Role of glutamine supplementation in critical illness given the results of the REDOXS study. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013 Jul; 37(4):442-3
41. Bollhader L, Pfeil AM, Tomonaga Y, Schewenkgenks M. A systematic literature review and meta-anaysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation. Clin. Nutr. 32; 2013, 213-223.
42. Wischmeyer PE, Dhaliwal R, McCall M, Ziegler TR, Heyland DK. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. Crit Care; 2014, april 18; 18(2):R76.
43. Heyland DK, Elke G, Cook D, Berger MM, Wischmeyer PE, Albert M, Jones G, Day AG, et al. Glutamine and antioxidants in the critical Ill patient: a pos hoc analysis of a large-scale randomized trial. JPEN 2014. May 5 (EPUD ahead of print): PMID24803474.
44. Grau T, Bonet A, Miñambres E, Piñeiro L, Irles JA, Robles A, Acosta J, Herrero I, Palacios V, Lopez J, Blesa A, Martínez P. Metabolism, Nutrition Working Group, SEMICYUC, Spain. The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. Crit Care Med. 2011 Jun; 39(6):1263-8.
45. Çekmen N, Aydin A, Erdemli O. The impact of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on clinical outcome in critically patients. E-SPEN, Eur e-Journal Clin. Nutr. Metab. 2011;6(2):e64.
46. Zheng Y-M, Li F, Zhang MM, Wu X-T. Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. World J. Gastroenterol. 2006; 12 (46): 7537-7541.
47. Wang Y, Jiang ZM, Nolan MT, Jiang HR, Yu K, Li HL, Jie B, Liang XK. The impact of glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition on outcomes of surgical patient: a metaanalysis of randomized clinical trials. JPEN 2010; 34(5): 521-9.
48. 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. 70 (5): 506-13.
49. 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(5): 468-74.
50. Pierre JF, Heneghan AF, Lawson CM, Wischmeyer PE, Kozar RA, Kudsk KA. Pharmaconutrition review: physiological mechanism. JPEN 2013; 37: 51S-65S.