



## Artículo de revisión

# Glutamina en nutrición clínica

Gustavo Canul-Medina,\* Ofelia Coop-Gamas,\* Uzy Guevara-Guarfias,\*\* Marcia Tatiana Montaña-Candia,\*\*\* Limberth Machado-Villarreal,\*\*\*\* Mabel Montaña-Candia,\*\*\*\*\* Alberto Zúñiga-Rivera\*\*\*\*\*

### Resumen

La suplementación de glutamina (Gln) ha sido efectiva para reducir la morbi-mortalidad de los pacientes catabólicos y proteger contra fenómenos de lesión del estrés oxidativo. La Gln es un aminoácido semiesencial involucrado en la producción de urea en hígado, formación de amoníaco en el riñón, de glucogénesis y fuente de energía para algunas células. Se ha considerado que en situaciones de estrés su concentración disminuye; entonces es necesaria la suplementación para disminuir complicaciones. Se reconoce también que es precursor de glutatión, considerado un potente antioxidante, y del neurotransmisor glutamato. La suplementación se recomienda en pacientes con enfermedad grave en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), pacientes hematológicos, oncológicos, quemados y postquirúrgicos, entre otros. La siguiente revisión tiene como propósito conocer los usos más importantes de la glutamina en nutrición clínica, mediante la revisión de artículos sobre este aminoácido en el área hospitalaria y establecer los beneficios hacia los pacientes críticos.

**Palabras clave:** Glutamina, nutrición enteral, nutrición parenteral, glutatión.

La Gln, clasificada anteriormente como no esencial debido a que es sintetizada «de novo» en muchos tejidos, hoy se considera como semiesencial particularmente en condiciones en las que las necesidades sobrepasan su tasa de síntesis y utilización. Existe evidencia fisiológica y bioquímica que citan a la Gln como fuente de energía para la función intestinal y de los linfocitos. Además, por su metabolismo y características, es considerado el aminoácido más versátil de la fisiología humana, y de ahí su importancia como nutrimento.<sup>1</sup>

En situaciones de estrés metabólico, su demanda aumenta por lo que es necesario suplementar en cantidades

### Abstract

*The supplementation of glutamine (Gln) has been effective to reduce the morbi-mortality of the catabolic patient and to protect against phenomena of oxidative stress. Gln is an essential amino acid involved in the synthesis of urea in liver, ammonia in the kidney, as well as glycogenesis and serves as a source of energy for some cells. Under stressful conditions its concentration falls and it needs to be supplemented in order to avoid systemic complications. It is a precursor of glutathione and of the neurotransmitter glutamate and is also considered a powerful antioxidant. Its supplementation is recommended in patients with serious illnesses, particularly those in Intensive Care suffering from hemato-oncological conditions and extensive burns, among others. The purpose of this revision is to summarize the most important applications of glutamine in clinical nutrition*

**Key words:** Glutamine, enteral nutrition, parenteral nutrition, glutathione.

adecuadas y corregir su deficiencia para prevenir posibles complicaciones.

### Estructura química

La Gln es un aminoácido polar sin carga. Al igual que el resto de los aminoácidos, está formada por un grupo carboxilo, un grupo amino libre, un átomo de hidrógeno y una cadena lateral. En la cadena lateral se encuentra un grupo amino, por lo que la Gln posee dos átomos de nitrógeno en total (Figura 1).

\* Licenciados en Nutrición, Departamento de Nutriología Clínica del INCMNSZ (Universidad Anáhuac Mayab).

\*\* Licenciado en Nutrición, Departamento de Nutriología Clínica del INCMNSZ (Universidad Latinoamericana).

\*\*\* Estudiante de Licenciatura en Nutrición (Universidad Mayor de San Simón).

\*\*\*\* Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.

\*\*\*\*\* Departamento de Nutriología Clínica del INCMNSZ.

## Digestión y absorción

La Gln es considerada la principal fuente de energía de las células epiteliales, en especial los enterocitos del yeyuno, y de los linfocitos.<sup>2</sup> En condiciones de catabolismo, radioterapias, quimioterapias, inflamación, trauma y sepsis las demandas de este aminoácido aumentan, por lo que su suplementación es de importancia para mantener la integridad y funcionalidad del intestino.<sup>3</sup>

La circulación esplácnica es la fuente primaria de absorción de Gln.<sup>4,5</sup> En sujetos sanos, aproximadamente entre el 60 y 90% del consumo de Gln es absorbido. Si se administra vía enteral, cerca 10% se convierte a glucosa y, 7% por vía parenteral debido a que la conversión de glucosa se da en el lecho esplácnico.<sup>6</sup> Estudios in vivo demuestran que su absorción es preferentemente en yeyuno, por tanto en pacientes con resección intestinal se puede ver disminuido hasta en un 20% la utilización de Gln.<sup>5,7,8</sup>

La Gln es considerada el aminoácido libre más abundante en el cuerpo (en plasma y músculo), y el segundo más abundante en las proteínas. Su producción es de 60-80 g/día, en donde más de la mitad es sintetizado en músculo y el resto en pulmón, cerebro y tejido adiposo.<sup>9</sup>

## Metabolismo

Debido a la estructura química de la Gln, este aminoácido posee características únicas y diferentes del resto de los aminoácidos.

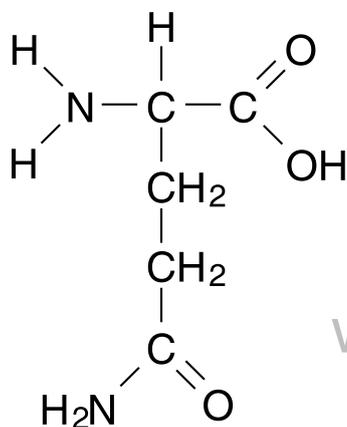


Figura 1. Estructura química de la glutamina.

En el metabolismo de la Gln, la glutaminasa es la enzima encargada de liberar el amino del grupo amida y producir el aminoácido glutamato. De tal enzima existen dos isoformas según el órgano donde se localice.<sup>10,11</sup> Las glutaminasas hepáticas se incrementan durante la inanición, diabetes y en dietas altas en proteínas. Su función es participar en la síntesis de urea y la gluconeogénesis, y es regulado por cambios en la velocidad de transcripción del gen que codifica para esta isoforma. La glutaminasa renal, presente en riñón, cerebro, linfocitos e intestino, está involucrada en la eliminación de amoniaco y aumenta sólo en respuesta a acidosis metabólica.<sup>12</sup>

El glutamato también puede ser desaminado y formar  $\alpha$ -cetoglutarato y entrar al ciclo del ácido tricarbóxico (ATC). El grupo amino libre producto de esta reacción se puede utilizar para sintetizar otras moléculas, como por ejemplo el aspartato y alanina.<sup>13</sup>

Todas las reacciones anteriores son reversibles, y se puede sintetizar glutamato a partir de  $\alpha$ -cetoglutarato, y glutamina a partir de glutamato (Figura 2). Como se ve en la figura 2, la glutamina sintetasa es la encargada de sintetizar glutamina a partir de glutamato. La glutamato deshidrogenasa es una enzima inusual porque interviene tanto en la biosíntesis como en la degradación de glutamato.

De manera directa, la Gln interviene en la síntesis de la purina y pirimida que forman la estructura del ADN y ARN. Los aminoácidos prolina y arginina pueden sintetizarse a partir del glutamato. La prolina participa en la estructura del colágeno y estimula el ADN de los hepatocitos para la síntesis de proteínas. Por su parte la arginina es precursora del óxido nítrico, cuya función es estimular a la glándula hipófisis, participar en la neurotransmisión, modular el sistema inmune y actuar como vasodilatador e intermediario en la eliminación de amonio y nitrógeno en el ciclo de la urea.<sup>14</sup>

El glutamato puede ceder su grupo amino al piruvato y formar el aminoácido alanina que participa en el ciclo glucosa-alanina que provee glucosa a diversos órganos. También, la Gln ayuda a la síntesis de glutatión, principal antioxidante intracelular en eucariotes.<sup>15,16</sup>

En resumen, se puede considerar a la Gln como fuente energética para músculo, riñón, enterocitos y linfocitos;<sup>17,18</sup> formación de alanina para la gluconeogénesis, prolina,

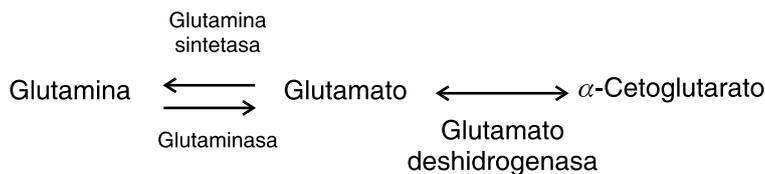


Figura 2. Metabolismo de la glutamina.

arginina, glutatión y como transportador de nitrógeno en el riñón.<sup>13</sup>

## Glutamina, precursor del glutatión y estrés oxidativo

El estrés oxidativo es reconocido cada vez más como central en la fisiopatología de la enfermedad crítica, especialmente en el desarrollo de falla orgánica.<sup>19</sup>

Durante el metabolismo del oxígeno se generan continuamente pequeñas cantidades de especies reactivas de oxígeno (ERO).<sup>20</sup> Las ERO son normalmente producidas durante algunos procesos fisiológicos, como la respiración celular, y en los mecanismos de defensa inflamatorios.<sup>21</sup> Las especies reactivas de nitrógeno-oxígeno (ERNO) se producen de forma similar, pero siempre tras la formación de óxido nítrico, molécula importante en los sistemas biológicos. Sin embargo, cuando la formación de óxido nítrico se acompaña de un exceso en ERO de forma sinérgica se forman las ERNO. Las ERO y ERNO juegan un papel elemental en la comunicación celular, la proliferación, la apoptosis, y modulación de la célula. No obstante, las ERO y las ERNO son también capaces de dañar proteínas, polisacáridos, ácidos nucleicos, y ácidos grasos poliinsaturados.<sup>19</sup>

En seres humanos hay un sistema de defensa endógeno destinado a proteger los tejidos contra la lesión inducida por las ERO/ERNO. Las enzimas superóxido dismutasa, catalasa, y glutatión peroxidasa, glutatión y las vitaminas E, C, y A; participan en los mecanismos de defensa contra las ERO/ERNO. En pacientes críticos hay niveles reducidos de antioxidantes y de sus cofactores (selenio, zinc, hierro y manganeso), por lo que disminuye la actividad enzimática que implica la eliminación de las ERO.<sup>22</sup>

Los niveles de antioxidantes disminuyen rápidamente después de la agresión, el trauma, o alguna cirugía, y permanece así por varios días o incluso semanas.<sup>23</sup> Cuanto más severo es el trauma y el síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica mayor es el consumo de los antioxidantes.<sup>24,25</sup>

Como se ha mencionado, en el paciente crítico hay una continua producción de ERO que deben ser neutralizadas para evitar el estrés oxidativo.<sup>26</sup> Una de las moléculas antioxidantes endógenas más importantes es el sistema glutatión (GSH). La GSH se deriva de la Gln por lo que es recomendable administrar Gln en pacientes que se encuentran en estado crítico para mantener niveles de glutatión adecuados y evitar daño oxidativo y reducir la morbi-mortalidad. El aporte oral o intravenoso de GSH es una opción terapéutica.<sup>26-28</sup> No obstante, su principal desventaja como molécula terapéutica es la

necesidad de administrarlo en forma de precursores asimilables.<sup>27</sup>

Es muy importante mencionar que el GSH es un triptéptido compuesto por los aminoácidos cisteína, ácido glutámico y glicina y debe al grupo tiol en la cisteína esa propiedad antioxidante. Asimismo participa como sustrato de la enzima glutatión peroxidasa (GPx), la cual es esencial para la eliminación de peróxidos lipídicos.<sup>29</sup>

En un estudio se valoró el efecto de la adición del dipéptido alanil-glutamina a la nutrición parenteral total (NPT) sobre la peroxidación lipídica y el metabolismo del glutatión relacionándolo con la morbilidad de los pacientes críticos. Se determinó la cantidad de glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, glutatión total y malonaldehído al ingreso y después de 7 días de estancia en UCI a 20 pacientes con tratamiento de NPT. El estudio reportó que el grupo de pacientes que recibió NPT con adición de Gln experimentó aumentos significativos en la concentración del glutatión total. Sin embargo, tanto la mortalidad como la estancia en UCI no fueron diferentes para ambos grupos. El aporte de Gln en pacientes críticos mejora las defensas antioxidantes, lo que repercute en una menor peroxidación lipídica durante la estancia en UCI.<sup>26</sup>

## Glutamina e intestino

El tracto gastrointestinal del hombre está colonizado por una gran variedad de microorganismos llamado comúnmente flora intestinal. La barrera intestinal tiene la función de modular la entrada de gérmenes, toxinas y otras macromoléculas desde el lumen intestinal a la sangre o la linfa. Sin embargo, en pacientes graves la traslocación de gérmenes y toxinas es evidente, provocando consecuencia como la sepsis.<sup>30</sup> Desde los trabajos hechos por Windmuller y Spaeth, la Gln ha sido considerada esencial para la integridad de las funciones de la mucosa intestinal.<sup>31</sup> Experimentos en animales sometidos a ayuno apoyan la hipótesis de que la atrofia de la mucosa intestinal es la causante de la translocación bacteriana, que se agrava aún más en situaciones de estrés metabólico.<sup>32</sup> El glutamato y prolina provenientes de la dieta pueden sustituir la generación de energía y síntesis de aminoácidos realizados por la Gln. Además, las células de la mucosa pueden sintetizar Gln en caso de ausencia.<sup>33</sup>

La Gln ha demostrado que regula la expresión de ciertos genes implicados en el ciclo celular, en la biosíntesis de proteínas y en el proceso de organización del citoesqueleto.<sup>34</sup> Su suplementación previene la apoptosis espontánea inducida por citoquinas en células intestinales de ratones mediante formación de glutatión.<sup>35,36</sup>

## Glutamina y síndrome de intestino corto

El síndrome de intestino corto (SIC) se define como la pérdida, congénita o adquirida, de una extensa área del intestino delgado que genera una inadecuada absorción de nutrientes. La disminución de la superficie de absorción y aumento de la velocidad de tránsito intestinal da lugar a deshidratación, alteraciones de equilibrio electrolítico y ácido-base. En niños con SIC, las deficiencias nutricionales afectan el crecimiento y desarrollo, lo que determina la dependencia de NPT prolongada hasta lograr la adaptación del segmento intestinal remanente.<sup>37</sup>

Por otra parte, se ha propuesto que la suplementación de Gln promueve la adaptación del intestino después de una resección masiva, y la ausencia de Gln dietaria o vía parenteral puede llevar a una respuesta adaptativa subóptima.<sup>38</sup>

Un estudio realizado en roedores sometidos a 60% de resección intestinal demostró que la disfunción de la barrera intestinal y la traslocación bacteriana disminuyen con la Gln suplementada vía oral.<sup>39</sup>

## Glutamina y pancreatitis aguda

La pancreatitis aguda severa (PAS) es una enfermedad sistémica, producto de la autodigestión del páncreas y necrosis pancreática, que puede evolucionar a complicaciones como shock, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y disfunción orgánica múltiple.<sup>40-42</sup>

El 80% de los casos de PAS son consecuencia del consumo de alcohol y cálculos biliares, el 10% por causas idiopáticas y en menor frecuencia por virus, parásitos y drogas.<sup>43</sup> Los cambios metabólicos originan una situación de hipermetabolismo e hipercatabolismo debido al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica inducida por procesos inflamatorios locales agudos.<sup>44</sup> Por tanto, el soporte nutricional es esencial debido a la disfunción intestinal. Si éste no es proporcionado, se presentan deficiencias nutrimentales y desordenes metabólicos que incrementan el riesgo de infecciones, fallas orgánicas y mortalidad. Hay estudios que demuestran que en la pancreatitis aguda existe deficiencia de Gln, lo que puede incrementar el riesgo de translocación bacteriana e infecciones.<sup>45,46</sup>

En un estudio aleatorizado-controlado realizado a 28 pacientes para demostrar el efecto benéfico de la adición de Gln (0.3 g/kg L-alanine-L-glutamine) a la NPT se vio que los pacientes que recibieron Gln aumentaron los niveles de albúmina, linfocitos, colinesterasa y disminuyeron su estancia hospitalaria.<sup>47</sup> En otro estudio aleatorizado realizado por Yang y colaboradores a 50 pacientes con pancreatitis apoyados con NPT, con o sin glutamina-alanina, observaron

que los niveles de interleucina-8, factor de necrosis tumoral alpha (TNF-alfa) y la estancia hospitalaria disminuyeron significativamente en el grupo apoyado con Gln.<sup>48</sup>

La suplementación de la Gln en la pancreatitis conlleva a efectos positivos, en especial si el tratamiento se inicia tempranamente, tal y como Xue y colaboradores demostraron en un estudio realizado en el 2008. Ellos buscaron los efectos terapéuticos del dipéptido alanina-glutamina (DAG) en el tratamiento de la PAS en etapas tempranas y avanzadas de la enfermedad. Ochenta pacientes con PAS recibieron 100 mL/d al 20% de DAG vía intravenosa durante 10 días a partir del día 1 (grupo tratamiento temprano) o a partir del día 5 (grupo tratamiento tardío) después de sus admisión al hospital. El resultado fue una menor duración de la estancia hospitalaria, menor presencia de hepatitis aguda, de síndrome de insuficiencia respiratoria, shock, encefalopatía y de parálisis intestinal, así como un menor índice de infecciones, de operaciones realizadas y mortalidad en el grupo tratado tempranamente.<sup>45</sup>

La vía de alimentación para la suplementación de Gln es un tema de mucha discusión. Por sí sola, la alimentación enteral (NET) reduce la incidencia de complicaciones infecciosas, la estancia hospitalaria y mortalidad.<sup>49</sup> Pero en ocasiones, el intestino puede tener problemas, lo que limita su uso. De acuerdo a los resultados obtenidos en varios estudios, se establece que la NPT es el estándar para el tratamiento en pacientes con PAS ya que evita la estimulación del páncreas. Pero la ruta para el soporte nutricional debe ser determinada por el curso clínico y severidad de la enfermedad para evitar posibles complicaciones.

## Glutamina y la enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) agrupa una serie de enfermedades caracterizadas por inflamación del tubo digestivo que incluye a la colitis ulcerosa y a la enfermedad de Crohn.<sup>50</sup> La colitis ulcerosa es un proceso inflamatorio que afecta únicamente a la mucosa y submucosa del colon. En cambio la enfermedad de Crohn afecta cualquier parte del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano, y la inflamación puede abarcar desde la mucosa hasta la serosa, con aparición de fisuras, fístulas o abscesos.<sup>51</sup>

El riesgo de desnutrición es una característica común de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal,<sup>52</sup> y uno de los muchos nutrientes que pueden verse afectados es la Gln. La glutamina es la principal fuente de alimento para los enterocitos. Los estudios sobre los posibles efectos benéficos de la Gln han resultado contradictorios. En un estudio de Leclaire y colaboradores, se concluyó que la suplementación de glutamina-arginina reduce la produc-

ción de las citoquinas, TNF-alfa e interleucina 6 y 8 en células de biopsia colónica de pacientes con enfermedad de Crohn activa.<sup>53</sup>

En colitis ulcerativa la Gln, junto con los medicamentos habituales de tratamiento, han demostrado ser una opción para estos pacientes. Tan y colaboradores estudiaron el efecto del tratamiento con enema de retención en combinación con Gln, glucocorticoides más metronidazol en colitis ulcerativa activa, y concluyeron que dicho tratamiento disminuía aún más la sangre en heces, dolor abdominal y sangrado de la mucosa en comparación del tratamiento sin Gln.<sup>54</sup> Hay que mencionar que por lo general en pacientes con Crohn el metabolismo de la Gln no se encuentra alterado y su suplementación sólo se debe administrar como tratamiento para los síntomas de la enfermedad.<sup>55</sup>

Otros estudios muestran un posible beneficio de la Gln en la NPT al aumentar las concentraciones plasmáticas de inmunoglobulinas, mejorar el balance nitrogenado y el curso de la enfermedad.<sup>56,57</sup>

Por el contrario, Shinozaki y colaboradores observaron en modelos animales un incremento en la inflamación colónica en colitis ulcerativa cuando se les suplementó Gln a su dieta.<sup>58</sup> Además, las fórmulas enterales enriquecidas con Gln no han demostrado descenso de la actividad inflamatoria ni a la mejoría en los parámetros clínicos ni antropométricos comparado con fórmulas sin Gln.<sup>59,60</sup>

### **Glutamina en sepsis, infección, trauma y otros estados catabólicos**

La respuesta metabólica al estrés, en particular la infección, puede producir una alteración sobre la homeostasis de la Gln. Ello se favorece por un deficiente estado nutricional previo y el uso de corticoides, así como del ayuno al que pueden estar sometidos los pacientes críticos. Se ha demostrado que la concentración plasmática de Gln disminuye posterior a la cirugía, sepsis, trauma mayor, o quemadura grave.<sup>61-64</sup> Esta disminución de los niveles plasmáticos se ha relacionado directamente con un aumento de la morbilidad.<sup>65</sup>

Existen diversos ensayos clínicos que intentan demostrar la utilidad de la Gln en enfermos críticos. Sin embargo, aún quedan interrogantes por justificar, sobre todo respecto a las dosis a emplear, en qué situaciones clínicas realmente es recomendable y cuál es la vía de administración más eficaz (enteral o paraenteral).<sup>13</sup>

Los meta-análisis y revisiones sistemáticas demuestran efectos benéficos sobre la mortalidad, estancia media y complicaciones infecciosas con la administración de Gln en enfermos quirúrgicos graves, politraumatizados y quemados.<sup>66-68</sup>

En un estudio doble ciego realizado a 363 pacientes con puntaje de 14 Apache (Apache II) con NET y una dosis diaria de 19 g/día de Gln,<sup>69</sup> se demostró que la Gln administrada a dosis bajas (19 g/día) no tenía beneficios en los enfermos con sepsis. Otro estudio que empleó dosis altas de Gln (30 g/día) administrada por NPT a 144 enfermos demostró un aumento de supervivencia a los 6 meses en el grupo que había recibido Gln durante 9 días.<sup>70</sup> En un meta-análisis de Novak y colaboradores en el que se analizaron 14 estudios, la dosis media de Gln (0.31 g/kg) demostró efecto sobre la reducción de la tasa de infecciones y mortalidad en el grupo de enfermos quirúrgicos.<sup>66</sup>

Otras revisiones han concluido que las dosis recomendadas para pacientes críticos deberían fluctuar entre 15-25 g/día durante 5 días mínimo para disminuir las complicaciones infecciosas, mejorar la tolerancia metabólica y el control de la glucemia.<sup>67</sup> Sin embargo, otro estudio realizado en enfermos traumáticos y quirúrgicos graves con NPT y tres grupos distintos de intervención nutricional (dieta estándar, dieta estándar más 0.6 g/kg de Gln y dieta inmunomoduladora más 0.6 g de Gln) no demostró mejoría en la mortalidad.<sup>71</sup> Por lo planteado anteriormente, aún está en discusión las indicaciones del uso de Gln en enfermos críticos. Nosotros consideramos que en casos concretos es evidente el beneficio de este aminoácido al menos para disminuir complicaciones infecciosas.

Otro aspecto importante en la suplementación de Gln, es determinar cuál es la vía de administración más adecuada y cuál aporta mayores beneficios. Inicialmente, parece que la administración por NET ofrece mayores ventajas al considerar que puede tener un efecto local sobre el enterocito y una mayor estabilidad en las mezclas. Pero los estudios clínicos y experimentales indican una mayor eficacia de la administración de dipéptidos de Gln por NPT. En el estudio de Novak se concluye también que la administración de Gln por NPT disminuye la mortalidad y la estancia hospitalaria, pero esta opinión es difícil de sostener ya que los trabajos que se analizan comparan los enfermos tratados con NET más Gln con un grupo control tratado con NET, y los enfermos tratados con NPT más Gln, con un grupo control tratado con NPT.<sup>13</sup>

Mercadal y colaboradores, en un estudio retrospectivo de casos y controles para determinar la relación entre suplementar 2 g dipéptidos de Gln a la NPT y la morbilidad en 202 pacientes críticos; se concluyó que en pacientes críticos, la adición de dicho aminoácido a la NPT conlleva una recuperación más rápida y menor incidencia de hiperglucemia y falla renal. Por esta razón se establece que la Gln es un recurso efectivo para acelerar la recuperación y evitar determinadas complicaciones.<sup>72,73</sup>

La mayoría de los ensayos clínicos también sugieren que la suplementación de Gln puede ofrecer beneficios a los pacientes graves. Sin embargo, los efectos de la NPT con Gln sobre la recuperación de la infección intraabdominal aguda no se ha investigado a fondo. Estudios aislados como es el caso de 33 pacientes con peritonitis secundaria con NPT con y sin L-alanil-L-glutamina (0.40 g/kg/d), concluyeron que la NPT suplementada con L-alanil-L-glutamina mejoró la morbilidad infecciosa de pacientes con peritonitis secundaria. La NPT con Gln puede ser una alternativa para aumentar las defensas del paciente y mejorar la morbilidad infecciosa.<sup>74</sup>

### **Glutamina y cáncer: radiación y quimioterapia**

La Gln es esencial para el crecimiento celular. Se ha descrito que la administración de Gln regenera la función de los linfocitos y mejora el metabolismo proteico en estos pacientes. De esta manera, se ve aumentada la selectividad de los fármacos antitumorales al proteger al paciente del daño oxidativo a través de un aumento del glutatión celular.<sup>75</sup> Asimismo, tiene un papel de protección y restauración del tubo digestivo, lo que ayuda a una mejor interacción entre los nutrientes y el sistema inmunitario, sobre todo en pacientes que reciben nutrición parenteral total, quimioterapia o radiación.<sup>76</sup> Por otra parte, en pacientes con cáncer que reciben radioterapia no se observan efectos benéficos derivados de la administración de Gln. No hay consenso en la administración rutinaria de Gln en cáncer, sin embargo hay evidencia clínica en la mejoría de síntomas como la mucositis en los pacientes que reciben quimioterapia.<sup>67</sup> Sin embargo, algunos autores indican que la Gln puede detener el crecimiento del tumor por su acción inmunomoduladora.<sup>77</sup>

Un estudio en pacientes con carcinoma colorrectal metastático tratados con quimioterapia y NPT con y sin Gln, registró una reducción en mucositis y úlceras gástricas y duodenales en los pacientes suplementados con Gln.<sup>78</sup>

Oguz y colaboradores investigaron el efecto de la L-alanil-L-glutamina sobre las complicaciones postoperatorias y la duración de la hospitalización en pacientes con cáncer colorrectal. Concluyeron que las infecciones, la formación intraabdominal de abscesos, la dehiscencia de la herida y la estancia hospitalaria fueron más altas en pacientes no suplementados con Gln.<sup>79</sup>

Respecto a la generación del anión superóxido en la prevención de efectos secundarios inducidos por la quimioterapia, la suplementación de Gln (25-30 g/día) aumenta los niveles del anión superóxido y disminuye el desarrollo de infección, mucositis, diarrea, pérdida de peso

y la estancia hospitalaria. La NPT con Gln puede prevenir mucositis oral, aunque se requieren de más estudios que incluyan un número mayor de pacientes para confirmar estos resultados.<sup>80</sup>

### **Glutamina y trasplante de médula ósea**

El trasplante de médula ósea (TMO), es un tratamiento utilizado en las neoplasias malignas hematológicas y tumores sólidos. La quimioterapia y/o radioterapia, provoca efectos secundarios con un alto nivel de estrés metabólico.<sup>81</sup>

De los pocos estudios respecto al TMO, se reporta que la NPT suplementada con Gln puede ser de beneficio en pacientes con TMO. Un estudio doble ciego evaluó a la Gln suplementada vía oral y NPT (0.57 g/kg) y concluye que la Gln suplementada vía oral y parenteral muestra una ventaja limitada para los pacientes con trasplante. Por lo tanto se requiere de estudios adicionales sobre los efectos a largo plazo de la Gln en pacientes trasplantados y que reciben quimioterapia.<sup>82</sup>

### **Glutamina y pacientes quirúrgicos**

La mala nutrición es un factor de riesgo que influye de forma negativa en el paciente postoperado. El soporte nutricional de pacientes quirúrgicos se puede llevar a cabo con diferentes modalidades, dependiendo de la enfermedad subyacente y de la condición general del paciente. Durante los últimos años, las preparaciones enterales estándar se han modificado mediante la adición de inmunonutrientes, entre ellos la Gln, los cuales demuestran una regular respuesta inmune, control de respuestas inflamatorias y de nitrógeno para mejorar el equilibrio y la síntesis de proteínas después de la lesión.<sup>83</sup>

Si a los individuos desnutridos se les comienza a alimentar bien por lo menos 7-10 días antes de la cirugía se tendrán resultados favorables en post-operatorio. Se sabe los beneficios de la Gln en el intestino y el sistema inmunológico pero se sabe poco en los pacientes con cirugía gastrointestinal. Hasta la fecha, la Gln suplementada en la NPT se sabe que reduce la estancia y los costos en pacientes con cirugía abdominal electiva.<sup>84</sup>

### **Otras consideraciones de la glutamina**

Otras características a destacar del uso terapéutico de la Gln son:

- Su administración se realiza en forma de dipéptidos, como la alanil-glutamina o la glicil-glutamina, debido a que éstos tienen una mayor solubilidad que el aminoácido solo.<sup>85</sup>

- Algunas recomendaciones de dicho aminoácido son de 20-25 g/24 h para normalizar la concentración de Gln en plasma. Sin embargo, la suplementación oral y enteral más adecuada podría ser 0.5 g/kg de peso/día en condiciones catabólicas.<sup>86</sup>
- No se tienen reportes de efectos adversos atribuidos a su suplementación.

## Conclusión

La dosis de suplementación de la Gln en nutrición clínica debe ser considerada durante el tratamiento de los pacientes críticos, síndrome de intestino corto, pacientes que cursan con quimio y/o radioterapia y quienes padecen alguna enfermedad inflamatoria intestinal; esto debido a que reduce posibles complicaciones (infecciones), morbi-mortalidad y estancia hospitalaria.

El uso terapéutico de la Gln ha brindado efectos positivos en algunos pacientes, sobre todo aquellos que cursan con catabolismo y estrés oxidativo y metabólico. Sin embargo, en otras patologías o intervenciones médicas, como en el trasplante de médula ósea, enfermedades inflamatorias intestinales y pacientes quirúrgicos, aún no ha sido contundente su uso.

## Bibliografía

1. Abcouver S, Bode P, Souba W. Glutamine as a metabolic intermediate. *Nutrition and Metabolism in the Surgical Patient*. Second edition. Boston: Little, Brown and Co, 1996: 353-384.
2. Souba W. The gut as a nitrogen processing organ in the metabolic response to critical illness. *Nutr Sup Serv* 1988; 15-22.
3. Jonas C, Ziegler T. Potential role of glutamine administration in inflammatory bowel disease. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme* 1999; 217.
4. Marliss EB, Aoki TT, Pozefsky T, Most AS et al. Muscle and splanchnic glutamine and glutamate metabolism in postabsorptive and starved man. *J Clin Invest* 1971; 50: 814-871.
5. Darmaun D, Messing B, Just B et al. Glutamine metabolism after small intestinal resection in humans. *Metabolism* 1991; 40: 42-44.
6. Haisch M, Fukagawa NK, Matthews DE. Oxidation of glutamine by the splanchnic bed in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278: E593-602.
7. 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; 24: 598-604.
8. Déchelotte P, Darmaun D, Rongier M et al. Absorption and metabolic effects of enterally administered glutamine in humans. *Am J Physiol* 1991; 260: 677-682.
9. Iapichino G, Radrizzani D, Destrebecq A et al. Metabolic support of the critically ill: Update. *Minerva Anestesiol* 2008; 74: 709-713.
10. Chung-Bok M, Vincent N, Jhala U, Watford M. Rat hepatic glutaminase: Identification of the full coding sequence and characterization of a functional promoter. *Biochem J* 1997; 324: 193-200.
11. Krebs H. Metabolism of amino acids: The synthesis of glutamine from glutamic acid and ammonia and the enzymic hydrolysis of glutamine in animal tissues. *Biochem J* 1935; 29: 1951-1969.
12. Curthoys NP, Watford M. Regulation of glutaminase activity and glutamine metabolism. *Annu Rev Nutr* 1995; 15: 133-159.
13. Bonet A, Grau T. Glutamine, an almost essential amino acid in the critically ill patient. *Med Intensiva* 2007; 31: 402-406.
14. Caballero B, Allen L, Prentice A. *Encyclopedia of Human Nutrition*. 2nd ed. 2005.
15. Wu G. Intestinal mucosal amino acid catabolism. *J Nutr* 1998; 128: 1249-1252.
16. Souba W. Nutritional support. *N Engl J Med* 1997; 336: 41-48.
17. Intestinal glutamine metabolism and nutrition. *Nutr Biochem* 1993; 4: 2-9.
18. Ziegler T, Puckett A, Griffiths D, Galloway J. Interactions between nutrients and growth factors in cellular growth and tissue repair. In: *Growth Factors and Wound Healing: Basic Science and Potential Clinical Applications*. 1997: 104-150.
19. Lovat R, Preiser JC. Antioxidant therapy in intensive care. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 266-270.
20. Gutteridge J, Mitchell J. Redox imbalance in the critically ill. *BMJ* 1999; 55: 49-75.
21. Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action. *Am J Med* 1994; 97: 5-23.
22. Therond P, Bonnefont-Rousselot D, Davit-Spraul A, Conti M, Legrand A. Biomarkers of oxidative stress: an analytical approach. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 373-384.
23. Metnitz PGH, Bartens C, Fischer M, Fridrich P, Steltzer H, Druml W. Antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1999; 25: 180-185.
24. Alonso de Vega JM, Diaz J, Serrano E, Carbonell LF. Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2002; 30: 1782-1786.
25. Motoyama T, Okamoto K, Kukita I, Hamaguchi M, Kinoshita Y, Ogawa H. Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2003; 31: 1048-1052.
26. Abilés J, Moreno R, Moratalla G et al. Effects of supply with glutamine on antioxidant system and lipid peroxidation in patients with parenteral nutrition. *Nutr Hosp* 2008; 23: 332-339.
27. Amores M, Medina M. Glutamine, as a Precursor of Glutathione, and oxidative stress. *Mol Genet Metab* 1999; 67: 100-105.
28. Fürst P, Stehle P. The potential use of parenteral dipeptides in clinical nutrition. *Nutr Clin Pract* 1993; 8: 106-114.

29. Hammarqvist F, Luo J, Andersson K, Cotgreave IA, Wernerman. Skeletal muscle glutation is depleted in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997; 25: 78-84.
30. Deitch E. The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. *Arch Surg* 1990; 125: 403-404.
31. Windmueller H, Spaeth A. Respiratory fuels and nitrogen metabolism in vivo in small intestine of fed rats. Quantitative importance of glutamine, glutamate, and aspartate. *J Biol Chem* 1980; 255: 107-112.
32. Alpers DH. Enteral feeding and gut atrophy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 679-683.
33. Reeds P, Burrin D. Glutamine and the bowel. *J Nutr* 2001; 131(supl 9): 2505-2508.
34. Deniel N, Marion-Letellier R et al. Glutamine regulates the human epithelial intestinal HCT-8 cell proteome under apoptotic conditions. *Mol Cell Proteomics* 2007; 6: 1671-1679.
35. Evans M, Jones D, Ziegler T. Glutamine prevents cytokine-induced apoptosis in human colonic epithelial cells. *J Nutr* 2003; 133: 3065-3071.
36. Roth E, Oehler R, Manhar N, Exner R, Wessner B, Strasser E, Spittler A. Regulative potential of glutamine-relation to glutathione metabolism. *Nutrition* 2002; 18: 217-221.
37. Alarcón T. Short bowel syndrome. *Gastr Latinoam* 2007; 18: 175-178.
38. Buchman AL. Glutamine: commercially essential or conditionally essential? *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 25-32.
39. Tian J, Hao L, Chandra P et al. Dietary glutamine and oral antibiotics each improve indexes of gut barrier function in rat short bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: 348-355.
40. Rau BM, Bothe A, Kron M, Beger HG. Role of early multisystem organ failure as major risk factor for pancreatic infections and death in severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1053-1061.
41. Zhang Q, Ni Q, Cai D, Zhang Y, Zhang N, Hou L. Mechanisms of multiple organ damages in acute necrotizing pancreatitis. *Chin Med J* 2001; 114: 738-742.
42. Zhang XP, Ye Q, Jiang XG, Ma ML, Zhu FB, Zhang RP, Cheng QH. Preparation method of an ideal model of multiple organ injury of rat with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4566-4573.
43. Beckingham IJ, Bornman PC. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system. Acute pancreatitis. *BMJ* 2001; 322: 595-598.
44. Wiedeck H, Geldner G. Enteral nutrition in acute pancreatitis. *Zentralbl Chir* 2001; 126: 10-14.
45. Xue P, Deng LH, Xia Q et al. Impact of alanyl-glutamine dipeptide on severe acute pancreatitis in early stage. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 474-478.
46. Curtis CS, Kudsk KA. Nutrition support in pancreatitis. *Surg Clin North Am* 2007; 87: 1403-1415.
47. Ockenga J, Borchert K, Rifai K et al. Effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Clin Nutr* 2002; 21: 409-416.
48. Yang SQ, Xu JG. Effect of glutamine on serum interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with severe pancreatitis. *Department of General Surgery* 2008; 28: 129-131.
49. Oláh A, Romics L. Early enteral nutrition in acute pancreatitis-benefits and limitations. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 261-269.
50. Pérez C, Puebla A, Miján A. Tratamiento nutricional en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutr Hosp* 2008; 23: 417-427.
51. Moum B, Ebkonm A, Vant MH et al. Inflammatory bowel disease: reevaluation of the diagnosis in a prospective population based study in south eastern Norway. *Gut* 1997; 328-332.
52. ASPEN. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN* 2002; 26(1).
53. Lecleire S, Hassan A, Marion-Letellier R et al. Combined glutamine and arginine decrease proinflammatory cytokine production by biopsies from Crohn's patients in association with changes in nuclear factor-kappaB and p38 mitogen-activated protein kinase pathways. *J Nutr* 2008; 138: 2481-2486.
54. Tan H, Sun MY, Yang J. Effect of retention enema with combination of compound glutamine entero-soluble capsule and glucocorticoids for treatment of ulcerative colitis. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2008; 28: 645-647.
55. Bourreille A, Humbert B, Mauge P, Galmiche JP, Darmaun D. Glutamine metabolism in Crohn's disease: a stable isotope study. *Clin Nutr* 2004; 23: 1167-1175.
56. Ockenga J, Borchert K, Stuber E, Lochs H et al. Glutamine-enriched total parenteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 1302-1309.
57. Kenneth A, Kudsk MD, Yong W et al. Glutamine enriched total parenteral nutrition maintains intestinal IL4 and mucosal IgA levels. *J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24: 270-275.
58. Shinozaki M, Saito H, Muto T. Excess glutamine exacerbates trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in rats. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 59-63.
59. Den Hond E, Hiele M, Peeters M et al. Effect of long-term oral glutamine supplements on small intestinal permeability in patients with Crohn's disease. *J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23: 7-11.
60. Akobeng AK, Miller V, Stanton J et al. Double-blind randomized controlled trial of glutamine enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 78-84.
61. Wernerman J, Hammarqvist F, Ali MR, Vinnars E. Glutamine and alpha-ketoglutarate but not branched amino-acids reduce the loss of muscle glutamine after surgical trauma. *Metabolism* 1989; 38: 63-66.
62. Planas M, Schwartz S, Arbos MA, Farriol M. Plasma glutamine levels in septic patients. *JPEN* 1993; 17: 299-300.
63. Wilmore DW. The effect of glutamine supplementation in patients following elective surgery and accidental injury. *J Nutr* 2001; 131: 2543-2549.
64. Parry-Billings M, Evans J, Calder PC, Newsholme EA. Does glutamine contribute to immunosuppression after major burns? *Lancet* 1990; 336: 523-525.
65. Lacey JM, Wilmore DW. Is glutamine a conditional essential amino acid? *Nutr Rev* 1990; 48: 297-309.

66. 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: 2022-2029.
67. García de Lorenzo A, Zarazaga A, García-Luna PP, Gonzales-Huix F, López-Martínez J, Millán A et al. Clinical evidence for enteral nutritional support with glutamine: A Systematic review. *Nutrition* 2003; 19: 805-811.
68. Wischmeyer PE. Clinical applications of L-Glutamine: past, present, and future. *Nutr Clin Pract* 2003; 18: 377-385.
69. Hall JC, Dobb G, Hall J, de Sousa R, Brennen L McCauley R. A prospective randomized trial of enteral glutamine in critical illness. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1710-1716.
70. Goeters C, Wenn A, Mertes N, Wempe C, Van Aken H Stehle P et al. Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6 month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 2032-2037.
71. Saalwachter A, Welcutts KF, Clavedge JA, Evans HL, Radigar AE, O'Donnell KB et al. Does the addition of glutamine enteral feeds affect patients mortality. *Crit Care Med* 2005; 33: 2501-2506.
72. Mercadal-Orfila G, Llop-Talaverón JM, Gracia-García B, Martorell-Puigserver C, Badía-Tahull MB, Tubau-Molas M, Jodar R. Utilización de glutamina en nutrición parenteral en paciente crítico: efectos sobre la morbi-mortalidad. *Nutr Hosp* 2007; 22: 61-67.
73. Davies AR. Practicalities of nutrition support in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 284-290.
74. Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, González-Ojeda A et al. L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr* 2004; 23: 13-21.
75. Medina MA. Glutamine and Cancer. *J Nutr* 2001; 131: 2539 S-2542S.
76. Grimble R. Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 216-222.
77. Klimberg VS, McClellan JL, Claude H, Organ Jr, Honorary. Glutamine, cancer, and its therapy. *Am J Surg* 1996; 172: 418-424.
78. Decker-Baumann C, Buhl K, Frohmüller S et al. Reduction of chemotherapy-induced side-effects by parenteral glutamine supplementation in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35: 202-207.
79. Oguz M, Kerem M, Bedirli A et al. L-alanine-L-glutamine supplementation improves the outcome after colorectal surgery for cancer. *Colorectal Dis* 2007; 9: 515-520.
80. Sornsuvit C, Komindr S, Chuncharunee S et al. Pilot study: effects of parenteral glutamine dipeptide supplementation on neutrophil functions and prevention of chemotherapy-induced side-effects in acute myeloid leukaemia patients. *J Int Med Res* 2008; 36: 1383-1391.
81. Gómez C, Castillo R, Cos A et al. Efectos de la glutamina parenteral en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea. *Nutr Hosp* 2006; 21: 13-21.
82. Schloerb PR, Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: a randomized, double-blind study. *J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23: 117-122.
83. Lorenzo D, Francesca R, Andrea P, Andrea I. The rationale of early enteral nutrition. *Acta Bio Medica* 2003; 74: 41-44.
84. Nicola W. Nutrition support to patients undergoing gastrointestinal surgery. *Nutrition Journal* 2003; 2: 18-20
85. Furst P, Pogan K, Stehle P. Glutamine dipeptides in clinical nutrition. *Nutrition* 1997; 13: 731-737.
86. Savy G. Applications for glutamine supplementation in oncology. *J Amer Diet Assoc* 2000; 8: 9-11.
87. Papaconstantinou H, Chung D, Zhang W et al. Prevention of mucosal atrophy: role of glutamine and caspases in apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 416-423.

Correspondencia:  
Limberth Machado-Villarroel  
E-mail: limberthmv@hotmail.com  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
Nutrición «Salvador Zubirán» INCMNSZ;  
México, D.F.