



Artículo especial

## Sexta Lección Jesús Culebras: glutamina y paciente crítico ¿El fin de una era?

P. Marsé Milla

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España.

### Resumen

La glutamina es un aminoácido que en pocos años ha pasado de “no esencial” a “casi imprescindible en el enfermo crítico”, gracias a una serie de estudios y metaanálisis en los que destacaban sus beneficiosos efectos sobre la infección nosocomial, estancias en UCI y hospitalarias y mortalidad, sobre todo tras dos estudios multicéntricos (REDOXS y MetaPlus) que revisaban los efectos de la glutamina en pacientes críticos, los comentarios pasaban a: “recomendamos fuertemente que la glutamina no sea utilizada en pacientes críticos en shock o fallo multiorgánico” a través de un “importante cuestionamiento sobre la seguridad de esta estrategia (combinación de altas dosis de glutamina enteral y parenteral) que no debe ser ignorada” y, por tanto, “el comité decide disminuir el grado de recomendación para la glutamina endovenosa”; y actualmente destaca que la misma “debería ser considerada”.

Nuestro grupo, también según otro estudio multicéntrico en enfermos traumáticos graves, un grupo teóricamente más beneficiado de la acción de la glutamina, y en 143 pacientes, a las dosis parenterales habituales, no observamos ningún beneficio. Sí que coincidimos con anteriores estudios en el valor pronóstico de valores bajos de glutaminemia al ingreso, que se veía confirmado si no se normalizaban tras su administración, aunque su determinación no es una prueba analítica asequible.

Esta divergencia sobre la utilidad de la glutamina aparece con la proliferación de estudios multicéntricos en pacientes críticos que obligan a un cambio de actitud y, probablemente también, en las guías clínicas que tan favorablemente acogieron su uso.

(*Nutr Hosp.* 2015;32:2374-2379)

DOI:10.3305/nh.2015.32.6.10055

Palabras clave: *Glutamina*.

**Correspondencia:** P. Marsé Milla  
Servicio de Medicina Intensiva.  
Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España.  
E-mail: pmarse@telefonica.net

Recibido: 9-X-2015.  
Aceptado: 9-XI-2015.

La sexta lección Jesús Culebras se dictó durante la celebración del XXX Congreso SENPE, Alicante, en Mayo de 2015.

### SIXTH JESUS CULEBRAS' LECTURE: GLUTAMINE AND THE CRITICAL PATIENT: THE END OF AN AGE?

#### Abstract

In the last few years, glutamine has changed its status from a “non-essential” amino acid to “almost essential or indispensable” in the critical patient. This has occurred thanks to a series of studies and meta-analysis highlighting the beneficial effects on nosocomial infection, stay in ICU and hospital stay and mortality. After two multicentre studies (REDOXS and MetaPlus) which reviewed the effects of glutamine on critically ill patients, comments changed to: “we do strongly recommend that glutamine is not used in critically ill patients in shock or multiple organ failure” and: “there is an important questioning about the safety of this approach (combination of high-dose enteral and parenteral glutamine) which should not be ignored” and, therefore: “the committee decides to decrease the degree of recommendation for endovenous glutamine”; it currently states that glutamine “should be considered”.

According to another multicentre study with severe trauma patients our group (a group which in theory was much benefitted from glutamine actions), and 143 patients, did not experience any observable benefit at the usual parenteral doses. We do agree with previous studies on the prognostic value of low levels of glutamine at admittance, which was confirmed if those levels were not back to normal after its administration, although there are no readily available analytic trials for this.

This divergence about the usefulness of glutamine grows up as more and more multicentre studies in critical patients show there should be a change of attitude, and probably the clinical guidelines that welcomed its use should now be amended.

(*Nutr Hosp.* 2015;32:2374-2379)

DOI:10.3305/nh.2015.32.6.10055

Key words: *Glutamine*.

Señor Presidente, miembros de la Junta Directiva, socios de SENPE, congresistas, amigas y amigos:

Está Lección conmemora la Fundación por Jesús Culebras de la SENPE y de aquel entrañable Boletín de la Sociedad que luego se transformó en la revista NUTRICIÓN HOSPITALARIA. Jesús Culebras, director de NUTRICIÓN HOSPITALARIA desde su Fundación hasta la actualidad, donó su derecho de marca nacional de la cabecera de la revista a la SENPE en 1985. La revista, nuestra revista, ha evolucionado de manera espectacular, publicando en 2015 sesenta artículos mensuales, procedentes de los cinco continentes.

Me corresponde hoy, en el curso del XXX Congreso de la SENPE en Alicante, el honor y la satisfacción de dictar la Sexta Lección Jesús Culebras.

El acceso a la información sobre glutamina es generoso en número de citas (37.078 al principio de Julio de 2015) pero manteniéndose todavía la incógnita, y más a partir de los últimos estudios sobre la idoneidad de su uso habitual en pacientes críticos. Se van a revisar los estudios que motivaron entusiásticas recomendaciones sobre su uso y las actuales, más escépticas sobre los supuestos beneficios de este aminoácido.

La línea argumental serán los trabajos de nuestro grupo a lo largo de estos años, que como otros grupos (Heyland) han oscilado entre las dos situaciones comentadas, y las posibles interpretaciones que pueden justificar este hecho. No se van a repetir las funciones metabólicas de la glutamina ni su posible actuación en el paciente crítico, la bibliografía disponible es de fácil acceso y muy habitual en la introducción de los trabajos sobre glutamina.

Parece bastante aceptado que los niveles plasmáticos de glutamina disminuyen en situaciones de agresión y pueden tener implicaciones pronósticas (a mayor depleción, peor pronóstico<sup>1</sup>) pero más dudoso parece que su aporte exógeno en el soporte nutricional hasta normalizar los niveles plasmáticos, se acompañe de efectos beneficiosos clínicamente demostrables.

Estos niveles en plasma: síntesis y degradación, están regulados por dos enzimas: la sintetasa de glutamina (del glutamato y amonio) y la glutaminasa (a glutamato y amonio) que mantienen el equilibrio entre órganos productores y consumidores y en las situaciones clínicas de aumento de consumo (ejercicio físico, estrés quirúrgico menor,...) y fracasan en situaciones de agresión más importante (politrauma grave, quemaduras, infecciones,...) en que al aumento de necesidades de glutamina es insuficiente la movilización de las reservas (del músculo esquelético principalmente) a lo que se suele añadir un compromiso del aporte nutricional habitual. Ante la insuficiencia del aporte endógeno se considera la necesidad de incorporación de glutamina al soporte nutricional (SN) enteral o parenteral.

El descenso y el mantenimiento de niveles bajos de glutamina se han correlacionado con peor pronóstico y más complicaciones en estos pacientes (Tabla I), lo que condiciona una inmediata pregunta: ¿el aporte

exógeno de glutamina, se acompaña de efectos beneficiosos clínicamente demostrables?

El examen de la bibliografía de los primeros estudios y meta-análisis, globalmente, dan una respuesta afirmativa a la cuestión planteada<sup>2,3,4,5,6</sup> y para efectos muy diversos aunque se observa la repetición de: mejoría en presentación de infecciones (neumonía nosocomial), estancias en UCI y hospitalarias, mortalidad como objetivos principales más habituales. Lo que no implica, que sea obligado hacer una valoración muy cuidadosa de esta bibliografía porque en estos trabajos se aprecia una gran disparidad e indefinición de las poblaciones estudiadas, muy heterogeneas en sus características de gravedad, diagnósticos, etc... y de los objetivos principales y secundarios de los trabajos, lo que los hace poco equiparables en el momento de generar conclusiones válidas. También contribuye a esta confusión la poca exactitud en cuanto a las dosis respecto a la presentación farmacológica usada (dosis de glutamina o del dipéptido).

Tras la aceptación de los efectos favorables del aminoácido en el paciente crítico, se incluyeron indicaciones y dosis recomendadas en las diferentes guías de soporte nutricional con variables niveles de evidencia (Tabla II). Consecuentemente se valoraban dosis y vía de administración preferente (enteral o parenteral) y posibles contra-indicaciones y efectos adversos.

**Tabla I**  
*Niveles plasmáticos de glutamina al ingreso en pacientes críticos*

Autor	Año	Pacientes	Controles
García de Lorenzo	1993	337	535
Palmer	1996	343	635
Jensen	1996	420	573
Griffiths	1997	400	640
Morlion	1998	356	526
Oudemans	2001	<420	
Pérez Bárcena	2014	294 (231-330)	

Valores de glutamina en  $\mu\text{Mol/l}$ .  
Valores normales 335-635  $\mu\text{Mol/l}$ . Medición por HPLC.

**Tabla II**  
*Niveles de recomendación de glutamina*

Guía	Año	Nivel de evidencia
ASPEN	2009	C
ESPEN	2009	A
German Guidelines NP	2009	A
Canadienses	2010	Altamente recomendado*
SEMICYUC/SENPE	2011	A

\*2013: No recomendado.

La vía de administración preferente es la parenteral<sup>5</sup> sobre todo para garantizar una mejor disponibilidad sistémica, más estable, ya que en estado postabsortivo, el intestino capta un 20-30% de la glutamina circulante y en el enterocito existe la mayor actividad de glutaminasa.

La inestabilidad de glutamina a la esterilización por calor y una solubilidad muy limitada exigiría un elevado aporte de líquidos que no conviene al enfermo crítico, además evitar el uso de concentraciones superiores al 2,5% con muy fácil precipitación, obligaría a una preparación de uso casi inmediato. Así, para alcanzar las dosis recomendadas en los diversos estudios, se usan los dipéptidos de glutamina con otros aminoácidos<sup>7</sup> (glicina, alanina) y para el uso habitual se escoge el dipéptido de L-alanil-L-glutamina, el de mejor solubilidad que se mantiene estable con un estándar de conservación similar al de otros aminoácidos usados. La dosis aceptada como habitual –sin que se observen efectos adversos– sería de 0,35 g/kg/día de glutamina que equivalen a 0,5 g/kg/día del dipéptido<sup>6</sup> y cuya disponibilidad es prácticamente inmediata.

Las limitaciones al uso de glutamina parecen pocas; afectan a pacientes con insuficiencia hepática o renal graves por ser el amonio uno de sus metabolitos. No ocurre así en el traumatismo craneal pues el posible efecto del glutamato (producto de la hidrólisis de la glutamina) que es un aminoácido neuroexcitador, queda anulado por unos cambios adaptativos del ciclo glutamato-glutamina que aumentan el débito neto de glutamina disminuyendo el posible aumento del glutamato<sup>8</sup>. Con la posibilidad de uso sin efectos indeseables en los traumáticos craneales y los beneficios ya aceptados en politraumatismos, iniciamos los estudios con glutamina en enfermos críticos para centrarnos después en el grupo de pacientes con politraumatismos de cualquier tipo; por otra parte existía en el hospital otra línea de investigación en el campo de la inmunidad innata estudiando el efecto de la expresión de TLR (toll-like receptors) implicados en la primera línea de defensa y muchas veces suficientes en la eliminación de microorganismos invasores, su activación lleva a la inducción de respuestas inflamatorias, entre ellos TLR4 es esencial en el reconocimiento de las membranas de polisacáridos de las membranas de bacterias Gram.negativas, TLR2 facilita el reconocimiento de membranas bacterianas.

La mortalidad tardía de los traumatismos (a partir de los primeros tres días se puede atribuir en un 80% a infecciones y sepsis, llegando a ser la mortalidad del traumatismo atribuible a infección del 28% según algunas series<sup>9,10,11</sup> con la repercusión en el aumento del gasto sanitario en términos de estancias y tratamiento farmacológico.

Con esta idea, iniciamos el primer estudio (sin intervención nutricional específica) valorando la expresión de TLR2 y TLR4 durante la estancia de los pacientes traumáticos, los estudios más habituales medían esta

actividad al ingreso de los pacientes y no recogían el momento de la aparición de las complicaciones, nosotros las medimos al ingreso y días 7 y 14 del mismo y también la capacidad fagocítica de los monocitos, en un grupo de 70 pacientes y 30 sujetos sanos. La expresión de TLR2 y TLR4 de los monocitos de los pacientes que desarrollaron alguna infección fue significativamente más baja que en los pacientes sin infección pero a la vez significativamente más alta que en los sujetos control. Una vez confirmado que los pacientes traumáticos presentaban una desregulación del sistema inmune innato que persistía al menos durante 14 días<sup>12</sup> intentamos comprobar si la administración de glutamina en el SN podía contribuir a una mejor regulación de estos pacientes.

Planteamos un estudio sobre la capacidad de la glutamina por vía parenteral de influir sobre el sistema inmune de los pacientes críticos al modular la respuesta inflamatoria mediada por la activación de los TLR. En 30 pacientes críticos (15 recibieron glutamina y 15 fueron controles), se evaluó el patrón de expresión de los TLR2 y TLR4 en monocitos circulantes de sangre periférica en los pacientes tratados con y sin glutamina, la respuesta de los diversos TLR frente a diversos estímulos específicos como el LPS, ácido lipoteicoico y zymosan fúngico y se determinó la capacidad fagocítica de los monocitos circulantes; no se pudo observar ningún cambio entre ambos grupos<sup>13</sup>, si que parecía existir una tendencia a disminuir las estancias hospitalarias y las complicaciones infecciosas en el grupo que recibió glutamina<sup>14</sup>.

Nos pareció razonable, continuar el estudio seleccionando subgrupos de pacientes en los que la glutamina se suponía más efectiva como los traumáticos y se usó glutamina en 23 pacientes traumáticos y 20 actuaron como grupo control. La respuesta fue muy similar, la glutamina no mejoraba la expresión de TLR en monocitos estimulados con agonistas específicos y la respuesta de TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6 y IL-10 era similar<sup>15</sup>. No parecía pues que este fuera uno de los mecanismos de actuación del aminoácido, es más valorable la intervención en la inducción de la HSP70 que favorece de la estabilización proteica para las funciones de supervivencia y regenerativas (P. Wischmeyer), la glutamina parenteral aumenta la HSP70 sérica en pacientes críticos con sepsis/SIRS, correlacionándose con disminución de estancia en UCI y tiempo en ventilación mecánica<sup>16</sup>. En la figura 1 se resumen los mecanismos de acción de la glutamina.

Es en 2011 cuando empiezan a aparecer estudios de mayor consistencia en su diseño: prospectivos, multicéntricos, doble ciego y aleatorizados y algunos de ellos parecen introducir algunas dudas sobre los beneficios efectos de la glutamina, el de T. Grau<sup>17</sup> con 127 pacientes críticos de 12 hospitales españoles, obtiene unos resultados similares a la mayoría de anteriores trabajos, con un evidente beneficio de la suplementación de glutamina en la frecuencia de enfermedades infecciosas y el control glicémico de los mismos. En

este mismo año aparece el estudio SIGNET, efectuado en 22 hospitales escoceses con 502 pacientes en que aparece el uso de antioxidantes solos o añadidos a glutamina a fin de mejorar sus efectos; los resultados mostraron una tendencia a disminuir infecciones con la administración conjunta de selenio como antioxidante sin cambios en mortalidades (hospitalaria, UCI) y en SOFA<sup>18</sup>.

También es coetáneo, el estudio escandinavo con 413 pacientes, de ellos 284 recibieron glutamina por más de 3 días con disminución de la mortalidad en UCI y sin cambios en la hospitalaria ni en SOFA<sup>19</sup>. En estos dos últimos estudios la dosis de glutamina recibida era algo inferior a la recomendada (0,28 g/kg/día vs 0,35 g/kg/día). En la tabla III, se resumen estos trabajos comentados.

Heyland también ha iniciado el ambicioso estudio REDOXS<sup>20</sup> que pretende reclutar 1.200 pacientes que recibirán diferentes combinaciones de glutamina enteral y parenteral y selenio como antioxidante.

Nosotros iniciamos un estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico (con hospitales en Burgos, Valladolid, Vitoria y Madrid) en pacientes traumáticos graves que recibieron glutamina parenteral no como componente de la nutrición sino como una infusión añadida, independientemente del tipo de nutrición enteral o parenteral que se les administrara, a las dosis habituales, lo más precoz posible y en un intervalo de 5 días; además de los parámetros habituales: incidencia de complicaciones infecciosas, mortalidad y estancia en UCI además de valorarla en diferentes grupos de gravedad y la relación con los diferentes niveles de glutaminemia que se determinaba al ingreso y al finalizar el tratamiento<sup>21</sup>. Se incluyeron 142 pacientes, el número de infecciones confirmadas en los 14 primeros días de ingreso fue similar (62% y 63%), la estancia en UCI igual en ambos grupos (14 días) así como la mortalidad en UCI (4,2%).

El 60% de los pacientes antes de la aleatorización presentaron bajos niveles de glutamina que se mantu-

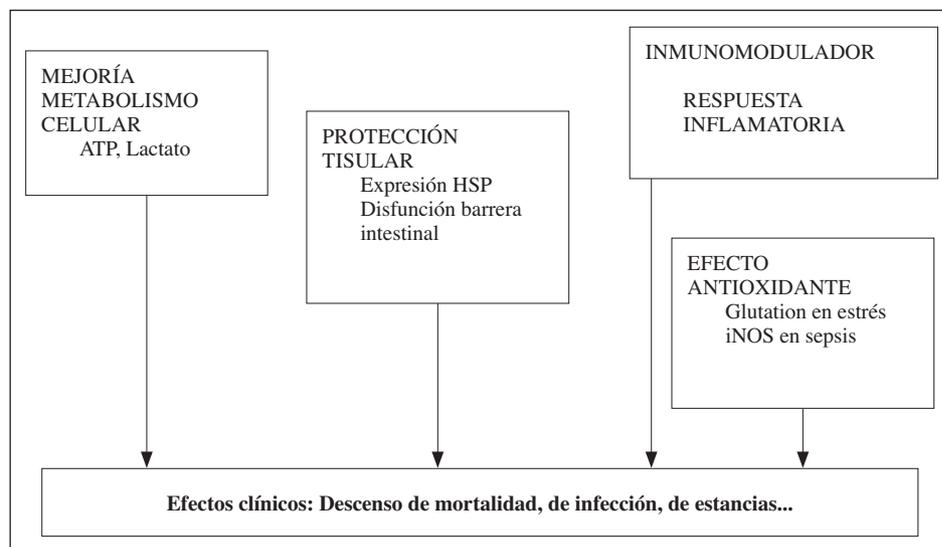


Fig. 1.—Glutamina: vías de actuación.

Tabla III					
Estudios multicéntricos sobre glutamina					
Estudio	Pacientes	Tipo Pacientes	S.N.	Glutamina	Objetivos/Resultados
Crit. Care. Med. (T. Grau) 2011	127 (53/64)	UCI (>50%, Alt.G.I)	N.P.>5 días	0,5 g/kg/d (0,35 Gln)	N.Nosomial 8,04 vs 29,25 Glucemia 149 vs 155 Mortalidades =
SIGNET (PJD. Andrews) BMJ 2011	502 Gln 126 Se 127 Se+Gl 124 Ctrl 125	UCI	NP 49% <5 d. 60% <5 d. 52% <5 d. 70% <5 d.	20,2 g/d (0,28 g/kg/d)	Infecciones = ↓ Con Selenio Mortalidad = SOFA =
J. Wernerman Acta Anesth Scand. 2011	413 284 >3 d. (139/145)	UCI	N.E. N.P.	0,28 g/kg/d	↓ Mortalidad en UCI No cambia en 6 m. SOFA 9 a 8

vieron en un 48% al finalizar el tratamiento: 39% en el grupo tratado y 57% en el placebo. Los pacientes con nivel bajo de glutamina al acabar el tratamiento presentaron un mayor número de infecciones (58,8% vs 80,9%  $p=0,032$ ), mayor estancia en UCI (9 vs 20 días  $p<0,01$ ) y hospitalaria (24 vs 40 días  $p=0,01$ ). En resumen, la administración de glutamina a dosis de 0,5 g/kg/día del dipéptido durante 5 días en los pacientes traumáticos en UCI no se acompañaba de beneficios valorables; tampoco era capaz de normalizar los niveles de glutamina en todos los pacientes tratados. El mantenimiento de niveles bajos de glutamina al acabar el tratamiento se asociaba a un peor pronóstico<sup>22</sup>.

El estudio REDOX se completó en 2013, llegó a incluir 1.223 pacientes críticos en ventilación mecánica, la administración de glutamina en NE y NP: no tuvo beneficios clínicos, se observó una tendencia a mayor mortalidad a 28 días, mayor mortalidad en hospital y a 6 meses y no disminuía la mortalidad en ningún subgrupo<sup>23</sup>.

Asimismo el estudio Metaplus aparecido en 2014, reclutó 301 pacientes críticos en ventilación mecánica y NE, recibieron una NE alta en proteínas con 30 g de glutamina, selenio y aceite de pescado. No vieron diferencias en: incidencia de nuevas infecciones, mortalidad, SOFA, duración de ventilación mecánica, estancia en UCI y hospitalaria, más en pacientes médicos que traumáticos y quirúrgicos<sup>24</sup>.

Estos dos trabajos marcan un antes y un después o el fin de una era en el uso de glutamina, como titulan en un trabajo recopilatorio de ambos<sup>25</sup> y obliga a replantearse unas nuevas consideraciones.

¿Los resultados de REDOX pueden ser parcialmente atribuibles a las altas dosis de glutamina utilizadas?

¿Pueden atribuirse los diferentes resultados frente a los estudios anteriores al efecto de “centro único” de los mismos, frente a los multicéntricos actuales más amplios? ¿Los resultados positivos más evidentes en los meta-análisis implica que deberían re-evaluarse las guías clínicas?<sup>26</sup>

Después de 2003 en que aparecen resultados más optimistas ¿podrían atribuirse al cambio de glutamina por dipéptidos de la misma?

Así pues, los estudios recientes sugieren que la suplementación con dipéptidos de glutamina y antioxidantes puede ser perjudicial en enfermos críticos y no se recomienda su administración rutinaria.

Aunque parezca un modo casi rutinario de cerrar un estudio que sugiere que no se ha obtenido resultado alguno, en este momento no puede concluirse de otro modo: más investigaciones en la seguridad y eficacia en el uso de los dipéptidos de glutamina son necesarias antes de reconsiderar las indicaciones de tratamiento en los enfermos críticos.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

## Agradecimientos

Todos los estudios aquí comentados, efectuados en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Son Espases y de su personal, especial agradecimiento debe hacerse a Jon Pérez Bárcena, Joan Antoni Llompart-Pou, Joan M<sup>a</sup> Raurich, verdaderos cerebros y actores en estos años, Mercedes Cervera del Servicio de Farmacia y Guillem Frontera de la Unidad de Investigación del Hospital. Abelardo García de Lorenzo de la UCI del H. Universitario La Paz por sus atinados consejos y Antonio Buño del mismo hospital que nos determinó la glutaminemia.

Algunos de nuestros estudios recibieron el apoyo económico siempre imprescindible en estudios de investigación del premio Peter Furst de ESPEN 2006 y del Ministerio de sanidad y Política Social por su ayuda TRA-132 en 2010 de la Dirección General de Terapias Avanzadas y Trasplantes.

Finalmente, como no podía ser de otra manera, a la Dirección de Nutrición Hospitalaria y en especial a Jesús Culebras, por su eterna paciencia con los habituales retrasos de los autores en cumplir sus compromisos.

## Referencias

1. Oudemans-Van Straaten HM, Bosman RS, Treskes M, van der Spoel HJ, *et al.* Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 54-90.
2. Griffiths RD, Jones C, Palmer TE. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition.* 1977; 13: 295-302.
3. Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, González-Ojeda A, Arenas-Márquez H. L-Alanyl-L-glutamine glutamine supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin. Nutr.* 2004; 23: 13-21.
4. Dechelotte P, Hasselman M, Cynober L, Allaouchiche 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.
5. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, *et al.* Glutamine supplementation in serious illness. A systematic review of the evidence. *Crit Care Med.* 2002; 30: 2022-2029.
6. Bonet A, Grau T. La glutamina un aminoácido casi indispensable en el enfermo crítico. *Med. Intensiva.* 2007; 31: 402-406.
7. Furst P, Stehle P. The potential use of parenteral dipeptides in clinical nutrition. *Nutrition in Clinical Practice.* 1993; 8: 106-114.
8. Berg A, Bellander BM, Wanecek, Gamrin L, *et al.* Intravenous glutamine supplementation in head trauma patients leaves cerebral glutamate concentration unaffected. *Intensive Care Med.* 2004; 32: 1741-1746.
9. Pories SE, Gamelli RL, Mead BB, *et al.* The epidemiologic features of nosocomial infections in patients with trauma. *Arch. Surg.* 1991; 166: 97-99.
10. Baker AM, Meredith VW, Haporik EF. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 343-349.
11. Dinkel RH, Lebok U. A survey of nosocomial infections and their influence on hospital mortality rates. *Jour. of Hosp. Infec.* 1994; 28: 297-304.

12. Pérez Bárcena J, Regueiro V, Crespi C, Pierola J, *et al.* Expression of toll-like receptors 2 and 4 is upregulated during hospital admission in traumatic patients. Lack of correlation with blunted innate immune responses. *Ann Surg.* 2010; 251: 521-527.
13. Pérez Bárcena J, Regueiro V, Marsé P, Raurich JM, *et al.* Glutamine as a modulator of the immune system of critical care patients. Effect of toll-like receptor expression. A preliminary study. *Nutrition.* 2008; 24: 522-527.
14. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated critically ill adult patients. *JPEN.* 2003; 27: 355-373. Revisión Marzo 2013, sección 9.4a. en [www.Critical Care Nutrition](http://www.CriticalCareNutrition.com).
15. Pérez-Bárcena J, Crespi C, Regueiro V, Marsé Milla P, *et al.* Lack of effect of glutamine administration to boost the innate immune system response in trauma patients in the intensive care unit. *Critical Care.* 2010; 14: R233.
16. Ziegler TR, Ogden LG, Singleton KD, Luo M, *et al.* Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2005; 31: 1079-1086.
17. Grau T, Bonet A, Miñambres E, Piñero L, *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: 1263-1268.
18. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, *et al.* Randomized trial of glutamine, selenium or both to supplement parenteral nutrition for critically ill patients (Scottish trial). *BMJ.* 2011; 342: 542.
19. Wernerman J, Kirketeig T, Andersson B, Berthelson, *et al.* Scandinavian glutamine trial: a pragmatic multi-center randomized clinical trial of intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011; 55: 812-818.
20. Heyland DK, Dhaliwal R, Day AG, Muscedere J, *et al.* 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. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2006; 65: 250-263.
21. Pérez-Bárcena J, Marsé P, Cervera M, Frontera G, *et al.* Efficacy of the dipeptide L-Alanyl-L-glutamine in traumatic patients admitted to the ICU. A prospective randomized double-blind multicentric study. *Nutr. Hosp.* 2012; 27: 116-122.
22. Pérez-Bárcena J, Marsé Milla P, Zabalegui Pérez A, Corral E, *et al.* A randomized trial of intravenous glutamine supplementation in trauma ICU patients. *Intensive Care Med.* 2014; 40: 539-547.
23. Heyland DJ, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, *et al.* A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N. Eng. J. Med.* 2013; 368: 1489-1497.
24. Van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, *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: 514-524. doi: 10.1001/jama.
25. Van Zanten AR, Hofman Z, Heyland DK. Consequences of the REDOXS and METAPLUS trials: The end of an era of glutamine and antioxidants supplementation for critically ill patients. *JPEN.* pii: 0148607114567201, 2015.
26. Blesa AL, García de Lorenzo A, Robles A. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically ill patients. Consensus SEMICYUC-SENPE: multiple trauma patient. *Nutr. Hosp.* 2011; 26: 63-66.