

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

GLUTAMINA EN EL PACIENTE CRITICAMENTE ENFERMO

SILVIO EDUARDO LOPEZ ORDOÑEZ

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrados de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias en Medicina Interna**

Abril 2014



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: Silvio Eduardo López Ordoñez

Carné Universitario No.: 100020170

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias en Medicina Interna, el trabajo de tesis **“Glutamina en el paciente críticamente enfermo”**.

Que fue asesorado: Dr. Jorge Luis Ranero Meneses MSc.

Y revisado por: Dr. Jorge Luis Ranero Meneses MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para febrero 2014.

Guatemala, 06 de febrero de 2014

Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo

Guatemala 26 de junio del 2013

Doctor

Jorge Alexander Walter García

Docente responsable

Maestría en Medicina Interna

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Reciba un atento y cordial saludo.

Por este medio le envío el informe Final de Tesis "GLUTAMINA EN EL PACIENTE CRITICO" perteneciente al Dr. Silvio Eduardo López Ordoñez, el cual ha sido revisado y aprobado.

Sin otro particular, de usted deferentemente

"ID Y ESNEÑAD A TODOS"



Dr. Jorge Luis Ranero Meneses

Asesor

Docente de Investigación

Maestría en Medicina Interna

Escuela de Estudios de Postgrado

Facultad de Ciencias Médicas

USAC - IGSS

Dr. Jorge Luis Ranero M.
Unidad de Terapia Intensiva
HCE-IGSS

Guatemala 26 de junio del 2013

Doctor

Jorge Alexander Walter García

Docente responsable

Maestría en Medicina Interna

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Reciba un atento y cordial saludo.

Por este medio le envío el informe Final de Tesis "GLUTAMINA EN EL PACIENTE CRITICO" perteneciente al Dr. Silvio Eduardo López Ordoñez, el cual ha sido revisado y aprobado.

Sin otro particular, de usted deferentemente

"ID Y ESNEÑAD A TODOS"



Dr. Jorge Luis Ranero Meneses

Asesor

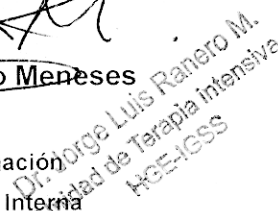
Docente de Investigación

Maestría en Medicina Interna

Escuela de Estudios de Postgrado

Facultad de Ciencias Médicas

USAC - IGSS



AGRADECIMIENTOS

A Dios por las múltiples bendiciones que me da. A mis padres por el apoyo incondicional en cada momento de mi carrera. A mis abuelos por su amor infinito y sus enseñanzas compartidas las cuales han sido de mucho ayuda en este camino. A mis amigos por el cariño sincero y por su apoyo. A mis maestros por sus enseñanzas y la sabiduría compartida.

INDICE DE CONTENIDOS.

INDICE DE TABLAS.....

INDICE DE GRAFICAS.....

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	ANTECEDENTES.....	3
III.	OBJETIVOS.....	20
IV.	MATERIAL Y METODOS.....	21
V.	RESULTADOS.....	26
VI.	ANALISIS Y DISCUSION.....	31
	6.1 CONCLUSIONES.....	33
	6.2 RECOMENDACIONES.....	34
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	35
VIII.	ANEXOS.....	38

Índice de tablas

	Pág.
Tabla 1. Características de los pacientes al inicio del estudio.....	26

Índice de graficas

	Pág.
Grafica 1. Infecciones nosocomiales en pacientes dieta estándar versus dieta estándar más Glutamina.....	28
Grafica 2. Días de estancias en pacientes con dieta estándar versus dieta estándar más Glutamina.....	29
Grafica 3. Morbilidad pacientes con uso de Glutamina.....	30

RESUMEN

El manejo integral del paciente crítico incluye múltiples aspectos como la nutrición. El apoyo nutricional es importante para la recuperación del daño sistémico debido a alteraciones del metabolismo, respuesta hormonal e inflamatoria. Múltiples estudios apoyan el uso de suplementos como glutamina, indicando que es fuente de energía para el enterocito, además de ser necesario para el mantenimiento de la estructura del intestino tanto en estado normal como en estado de estrés, además de proveer recuperación y mejoría en la respuesta inmune.

Metodología: De un total de 92 pacientes ingresados a cuidado crítico del Hospital General de Enfermedades entre el año 2010 al 2012 seleccionados por Muestreo Aleatorio Sistemático, se comparó los días de estancia, infecciones nosocomiales y la morbimortalidad del grupo que recibió glutamina con el grupo que recibió dieta enteral estándar, utilizando como estadístico de prueba Chi-cuadrado de Pearson.

Resultados: De un total de 92 pacientes, 46 paciente recibieron glutamina y 46 recibió alimentación enteral estándar. En ambas muestras se utilizó la Ley de Normalidad encontrando que la distribución era homogénea. Encontrando en las variables estudiadas que el uso Glutamina no influye con la aparición de infecciones nosocomiales, morbimortalidad y días de estancia del paciente crítico con una $p > 0,05$ para cada una de las variables estudiadas.

Conclusión: Se determinó que el uso de glutamina no influye en relación con la morbimortalidad del paciente crítico. Sin embargo es importante mencionar que la muestra estudiada es pequeña y que deberán de hacerse más estudios en poblaciones más grandes.

I. INTRODUCCION

Los grandes avances en las ciencias biomédicas y la bioingeniería ocurridos en los últimos años permiten el manejo del paciente en estado crítico con notables descensos de la mortalidad. Sin embargo, existen aún grandes áreas del cuidado del paciente en estado crítico que representan o significan un desafío terapéutico y, evidentemente, queda mucho camino por recorrer en el campo de la fisiología, la endocrinología, la inmunología, la microbiología y el soporte metabólico y nutricional.

El apoyo nutricional es importante para el manejo del paciente críticamente enfermo y debe basarse en aportar la cantidad necesaria de nutrientes para mejorar la recuperación del paciente en casos de quemaduras, sepsis o en pacientes post operados. El trauma múltiple, quemaduras y la sepsis producen alteraciones en la totalidad del organismo y el metabolismo, la respuesta hormonal e inflamatoria que acompaña a este tipo de patología causa movilización de aminoácidos desde el músculo esquelético para proveer de energía y apoyo a la inflamación, a la respuesta inmune y a otras funciones del organismo. La producción endógena de glutamina puede ser insuficiente durante la enfermedad crítica. La escasez de glutamina se refleja como una disminución en la concentración plasmática, que es un factor pronóstico de mala evolución en la sepsis¹. Debido a que la glutamina es un precursor para la síntesis de nucleótidos, células que se dividen rápidamente son más propensas a sufrir de una escasez. Por lo tanto, la suplementación con glutamina exógena es necesario. En particular, cuando la nutrición es dada de forma intravenosa, la suplementación con glutamina adicional se vuelve crítica, porque la mayoría de las formulaciones presentes para uso intravenoso no contienen glutamina por razones técnicas. Durante este proceso es de vital importancia suministrar un aporte alimenticio adecuado al paciente tanto para energía en la reparación del propio organismo y para evitar complicaciones como la traslocación bacteriana.

La traslocación bacteriana constituye el paso de las bacterias y sus productos a través de la mucosa gastrointestinal. Esto ayuda a explicar la aparente paradoja entre la no localización de un foco séptico y/o fallo multiorgánico. Se produce cuando

quedan interrumpidos los mecanismos fisiológicos de protección contra la translocación por disminución del flujo sanguíneo del mesenterio o por alteración de la estructura y funcionamiento del intestino por diversas causas, asociado con una alteración en la respuesta inmune del paciente.

Múltiples estudios indican que el inicio oportuno de la alimentación enteral evita la translocación bacteriana y disminuye el riesgo de mortalidad en determinados grupos bajo inmunonutrición,² hay quienes apoyan el uso de suplementos como glutamina, basándose en la teoría de que la glutamina es fuente de energía para el enterocito, además de ser necesario para el mantenimiento de la estructura del intestino tanto en estado normal como en estado de estrés. Autores como Cardona Pera, concluyen que la indicación de glutamina para evitar la translocación bacteriana debería de reservarse para enfermos críticos, aunque no está clara la significación clínica en la permeabilidad capilar. Diversos estudios en animales de experimentación han demostrado que un suplemento de glutamina previene la atrofia de las vellosidades intestinales y la translocación bacteriana.

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y transversal de los beneficios observados con el uso de suplemento de Glutamina versus dieta enteral estándar en el paciente críticamente enfermos ingresados a la unidad de terapia intensiva del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social de Enero de 2010 al Septiembre 2012.

II. ANTECEDENTES

La historia de la terapia nutricional se remonta a más de 3,500 años cuando se utilizaban enemas de nutrientes. Con los dispositivos rudimentarios de entonces. La nutrición XVI; desde entonces fue usada en forma frecuente mediante el orogástrica fue descrita en el siglo XII, aunque la aceptación general de esta práctica no se demostró sino hasta el siglo empleo de tubos huecos a veces hechos de plata.⁵

En 1598 se reportó la introducción de una mezcla nutricional en el esófago a través de una sonda hueca con una ampolla en el extremo. Poco tiempo después, Fabricio de Aquapendente inventó una sonda de plata que se introducía a través de la fosa nasal hacia la nasofaringe para administrar nutrientes.

El primero en fabricar catéteres flexibles de piel fue Von Helmont en 1646. John Hunter fue quien primero publicó la introducción de los alimentos al estómago a través de una jeringa.

La era del soporte nutricional entérico “moderno” se inició a finales del siglo XVIII, cuando John Hunter administró alimento licuado (huevos, agua, azúcar, leche o vino) en el estómago, a través de una catéter hueco y una jeringa. En 1970, Hunter introdujo por vía orogástrica una sonda de hueso de ballena cubierta con piel de anguila, para administrar nutrientes.

Antes de esta época, las mezclas se administraban por medio de la fuerza de gravedad. Con la invención de la primera bomba gástrica, hacia finales del siglo XVIII, fue posible suministrar alimentación enteral continua.

El caso médico más notable en el cual se administró con éxito la alimentación rectal fue el presidente de los Estados Unidos, James Garfield en 1881. Durante 79 días, Garfield recibió aporte nutricional con una mezcla de caldo de carne y whisky, administrado por vía rectal cada cuatro horas.³

Los materiales de sondas siguieron siendo primitivos hasta 1872 cuando se utilizó por primera vez una sonda de caucho elástico.

En 1910 se complementó la nutrición nasoduodenal mediante la administración por parte de Einhorn de comida licuada, iniciándose así lo que sería la nutrición enteral propiamente dicha.

En 1939, Radvim y Stengel complementaron con éxito la sonda oroyeyunal para alimentación en pacientes quirúrgicos. Otro de los grandes avances iniciado por Greenstein y Winitz, en 1957 fue el desarrollo de las dietas de composición química definida, que recibieron en nombre de dietas elementales.⁵

En 1980, Ponsky introdujo la gastrostomía endoscópica percutánea y la técnica de implantación. Desde entonces, esta técnica ha sido utilizada para acceso duodenal y yeyunal. Actualmente los médicos consideran a éste como un método preferido para nutrición enteral a largo plazo.³

Hoy en día la nutrición enteral (EN) a través de la alimentación por sonda es, la forma preferida de alimentación del paciente críticamente enfermo y un medio importante para contrarrestar el estado catabólico inducido por enfermedades graves. Estas directrices tienen por objeto dar a recomendaciones basadas en la evidencia para el uso de la norma en los pacientes que tienen un complicado curso durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), con especial atención a aquellos que desarrollan una respuesta inflamatoria severa, es decir, los pacientes que tienen insuficiencia de al menos un órgano durante su estancia en la UCI.

NECESIDADES DE NUTRIENTES Y VALORACIÓN DE LA ALIMENTACION

Las necesidades nutricionales es la cantidad de energía y nutrientes esenciales que cada persona requiere para lograr que su organismo se mantenga sano y pueda desarrollar diferentes y complejas funciones.

Se conoce que los nutrientes, o nutrimentos, son sustancias que el organismo no sintetiza en cantidades suficientes, por lo que han de ser aportadas por la alimentación. Las necesidades de nutrientes de las personas sanas se han definido cuidadosamente a partir de resultados experimentales. Para una buena salud, el ser humano necesita nutrientes que le proporcionen energía (proteínas, grasas e hidratos de carbono), vitaminas minerales y agua. Las necesidades de nutrientes específicos comprenden nueve aminoácidos, ácidos grasos, cuatro vitaminas liposolubles, 10 vitaminas hidrosolubles y colina. La alimentación también debe aportar también varias sustancias inorgánicas, como cuatro minerales, siete oligoelementos, tres electrólitos y los ultraoligoelementos.⁴

Necesidades de nutrientes esenciales

Las cantidades necesarias de nutrientes esenciales difieren con la edad y el estado fisiológico. Los nutrientes condicionalmente esenciales no son imprescindibles en la alimentación, pero han de suministrarse a los lactantes inmaduros y a las personas que no los sintetizan en la medida de lo suficiente a causa de defectos genéticos o estados patológicos que afectan la nutrición.

Las necesidades nutricionales dependen de la edad, sexo, actividad física y estado fisiológico.

Energía: Para que el peso permanezca estable, el aporte de energía debe ser equivalente al gasto energético. Las formas más importantes de gasto energético son el gasto energético en reposo y la actividad física.

Proteínas: Las proteínas del alimento están formadas por aminoácidos, tanto esenciales como no esenciales, necesario para la síntesis de proteínas, aunque algunos de ellos también se utilizan como fuente de energía y para la gluconeogénesis. Los nueve aminoácidos esenciales son histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina-cistina, fenilalanina-tirosina, treonina, triptófano y valina. Cuando el aporte energético es insuficiente, debe aumentarse la ingestión de proteínas, ya que los aminoácidos ingeridos se derivan hacia las vías de síntesis y oxidación de glucosa.⁴

En adultos, los aporte alimentarios recomendados de proteínas son de 0.6 g/kg de peso corporal ideal al día, admitiendo que las necesidades de energía están cubiertas y que las proteínas son de gran valor biológico relativamente alto. En la actualidad se recomienda que por lo menos 10 al 14 % de las calorías procedan de las proteínas. El valor biológico tiende a ser mayor en las proteínas de origen animal, seguidas de las de las legumbres, los cereales (arroz, trigo, maíz) y los tubérculos. Las combinaciones de proteínas vegetales que complementan sus respectivos valores biológicos o las combinaciones de proteínas animales y vegetales pueden incrementar el valor biológico y reducir las necesidades proteínicas totales.

Las necesidades de proteínas son mayores durante el crecimiento, el embarazo, lactancia y la rehabilitación que forma parte del tratamiento de la malnutrición. La tolerancia a las proteínas de la alimentación disminuye en la insuficiencia renal y en la hepática, y así, una ingesta proteínica normal puede desencadenar una encefalopatía en un paciente con cirrosis hepática o agravar una uremia en los pacientes con insuficiencia renal.

Grasas e Hidratos de Carbono: Las grasas son una fuente de energía concentrada y constituyen cerca del 34 % de las calorías de la alimentación habitual en los Estados Unidos. Sin embargo, para una salud óptima, el aporte de grasas no debe superar 30 % de las calorías. Las grasas saturadas y trans deben limitarse a menos del 10 % y lo mismo sucede con las grasas poliinsaturadas, mientras que el resto de la ingesta debe corresponder a las grasas monoinsaturadas. Por lo menos 55 % de las calorías totales deben proceder de los hidratos de carbono. El cerebro necesita como combustible unos 100 gramos diarios de glucosa, y otros tejidos utilizan alrededor de 50 g/día. En los estos hipocalóricos es posible que, con el tiempo, se produzcan adaptaciones de las necesidades de hidratos de carbono. Por ejemplo, la caída de las concentraciones de insulina provoca una degradación del tejido adiposo y hace que el organismo queme más ácidos grasos. Sin embargo, algunos tejidos

dependen de las glucosas procedentes de fuentes exógenas o de la proteólisis muscular.

Agua: En los adultos, bastan 1 a 1.5 ml de agua/Kcal de energía consumida para cubrir las variaciones normales de los niveles de actividad física, la sudación y la carga de solutos de la alimentación en condiciones normales. ⁴

FACTORES QUE ALTERAN LAS NECESIDADES DE NUTRIENTES

Existen diferentes factores que interviene y alteran las necesidades de nutrientes además de una adecuada ingesta alimentaría que va a depender de la edad, el sexo, el ritmo de crecimiento, el embarazo, la lactancia, la actividad física, así como la composición de la alimentación, las enfermedades concomitantes y los fármacos utilizados. Cuando la diferencia entre la cantidad suficiente y el exceso de un elemento nutritivo es pequeña, resulta más difícil planificar la alimentación.

Factores Fisiológicos: El crecimiento, la actividad física extenuante, el embarazo y la lactancia aumentan las necesidades de energía y de varios elementos nutritivos esenciales. Las primeras aumentan durante el embarazo debido a las demandas del crecimiento fetal y, durante la lactancia, a causa del incremento energético necesario para la producción de la masa corporal magra, principal componente del gasto energético en reposo. Puesto que tanto la salud como la actividad física tienden a disminuir con la edad, las necesidades energéticas de los ancianos, en particular los mayores de 70 años, tienden a ser menores que las personas más jóvenes.

La anorexia, los procedimientos diagnósticos, las medicaciones y ciertas enfermedades pueden poner en peligro la ingesta alimentaria de los pacientes hospitalizados. En estas circunstancias, el objetivo consiste en identificar y evitar las alimentaciones insuficientes y en asegurar una alimentación apropiada.

La simple observación del paciente puede ser suficiente para sospechar que la ingesta oral es deficiente. Los pacientes con enfermedades agudas relacionadas con la alimentación, como la diabetes, necesitan una valoración especial, ya que una dieta incorrecta puede exacerbar su trastorno y afectar de manera adversa otros tratamientos. Los valores bioquímicos anormales (albúmina sérica menor de 3.5 mg/100 ml, colesterol sérico menor de 150mg/100 ml) son inespecíficos, pero pueden indicar la necesidad de una valoración más profunda del estado nutricional. ⁴

EVALUACIÓN NUTRICIONAL DEL PACIENTE CRÍTICO

Los pacientes ingresados en unidades de cuidado crítico con frecuencia se encuentran en estado de catabolismo intenso, esto asociado frecuentemente a complicaciones metabólicas o sépticas.

Existen diferentes parámetros destinados a la valoración del estado nutricional. Estos parámetros pueden ser de utilidad para valorar el estado nutricional previo al ingreso de los pacientes. No obstante, su aplicación en los pacientes críticos es problemática, debido a que la interpretación de los resultados se encuentra interferida por los cambios originados por la enfermedad aguda y por las medidas de tratamiento.⁶ Esto es particularmente cierto en lo que se refiere a las variables antropométricas, que se encuentran muy afectadas por las alteraciones en la distribución hídrica de los pacientes críticos. Los marcadores bioquímicos (índice creatinina/talla, albúmina sérica, etc.) se encuentran también interferidos como consecuencia de los cambios metabólicos, que modifican los procesos de síntesis y degradación. Las proteínas de vida media corta (prealbúmina, proteína ligada al retinol) no son indicativas de estado nutricional aunque sí informan sobre la adecuada respuesta al aporte de nutrientes y sobre la concurrencia de nuevas situaciones de estrés metabólico. Los parámetros de estimación funcional, como los tests de función muscular, son también difíciles de aplicar en un gran número de pacientes críticos, debido al tratamiento con fármacos que afectan a la función muscular o a la presencia de polineuropatía. Todo ello indica que no existen parámetros fiables para la valoración del estado nutricional en estos pacientes.

Otros métodos, teóricamente más precisos, como la impedancia bioeléctrica, requieren ser más estudiados en estos pacientes antes de poder ser recomendados.

Soporte Nutricional en el paciente crítico.

El soporte nutricional especializado (SNE) en el paciente crítico ha sido, durante mucho tiempo, una de las intervenciones terapéuticas más discutidas, anteponiéndose otros tratamientos que se consideraban más importantes para una mejor evolución clínica de estos pacientes. Sin embargo, en los últimos años numerosos estudios clínicos han hecho cambiar esta situación. Hay suficiente evidencia de que la malnutrición es un factor de riesgo independiente de morbilidad, con aumento de la tasa de infecciones, estancia en UCI y hospital, días de ventilación mecánica, dificultad para la cicatrización de las heridas y aumento de la mortalidad. Al mismo tiempo, la evidencia respecto de la efectividad e influencia del soporte nutricional para la obtención de mejores resultados globales en la evolución clínica de estos pacientes, ha ido en aumento en la última década.

La adscripción de un paciente a la categoría de *crítico* es, con frecuencia, conflictiva en la literatura médica. Esto supone que, a menudo, se trasladen resultados del

soporte nutricional, tanto beneficiosos como perjudiciales, de grupos de pacientes no necesariamente críticos, a este grupo concreto de población, con los errores que ello puede suponer.

No existe duda de que el ayuno indefinido en los pacientes críticos, conduce indefectiblemente a la muerte por inanición. Períodos más prolongados a las dos semanas de ayuno en el postoperatorio inmediato de intervenciones quirúrgicas mayores se han asociado a una mayor tasa de mortalidad y complicaciones.

Los pacientes críticos presentan un estado hipermetabólico como respuesta a la agresión recibida, lo que conduce a un rápido proceso de desnutrición. Es conocido que los pacientes críticos con peores parámetros nutricionales se acompañan de una mayor tasa de complicaciones y una estancia hospitalaria más prolongada.⁷

Toda injuria mayor desencadena una serie de cambios adaptativos de tipo metabólico y circulatorio, definidos recientemente como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Este término engloba la respuesta inespecífica del huésped frente a una injuria de diferentes etiologías como trauma, infección, inflamación, hipoperfusión, quemaduras, etc.; noxas que además son capaces de inducir la aparición de un estado de estrés metabólico.⁸

Tras la agresión se produce una respuesta hipermetabólica e hipercatabólica inducida por el estrés y descritas por Cuthbertson en dos fases evolutivas indicadoras del estrés metabólico la fase inicial de hipometabolismo (Fase Ebb)¹² que culmina con la estabilidad hemodinámica, seguida de una fase de hipermetabolismo (Fase Flow) y que puede incrementarse por otros factores de agresión. El gasto energético en esta etapa está aumentado en 1,5 a 2 veces sobre el basal.⁹

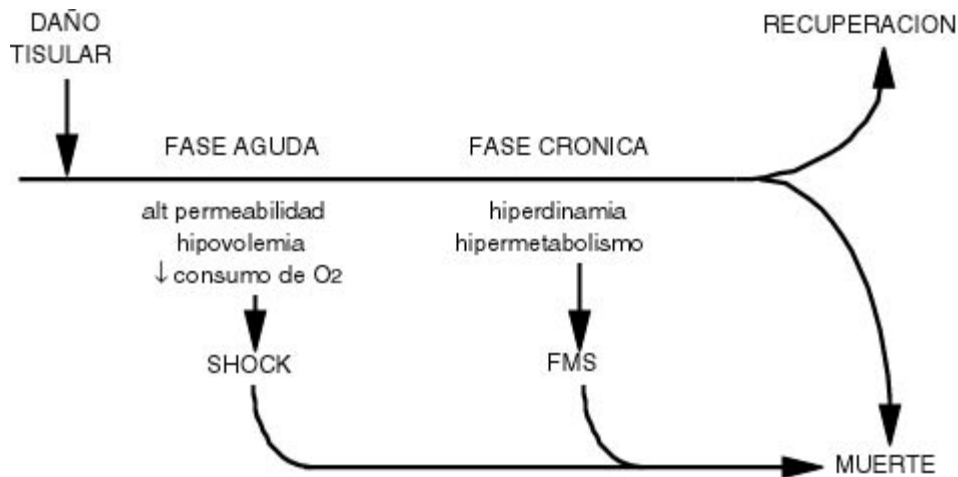
Durante el estrés metabólico se activan una serie de mediadores tanto del sistema neuroendocrino como del sistema modulador microendocrino, incluyendo entre los primeros, hormonas como cortisol, catecolaminas, glucagón y hormona del crecimiento. La activación del sistema microendocrino determina la liberación o puesta en juego de diversas citoquinas, tales como: el factor de necrosis tumoral (TNF) e interleuquinas 1 y 2 (IL-1 e IL-2), entre otras. Estos mediadores a su vez, son capaces de inducir alteraciones fisiológicas y metabólicas en los distintos órganos y sistemas. La respuesta fisiológica tiene por objeto incrementar el aporte de oxígeno a los tejidos, en un contexto de aumento de la demanda.⁸

La respuesta metabólica a la injuria es consecuencia de la acción de hormonas de contrarregulación: cortisol, glucagón y catecolaminas, y de mediadores de la inflamación, especialmente citoquinas.

El principal objetivo de la respuesta metabólica, es producir la energía necesaria que permita sostener las funciones vitales, la respuesta inflamatoria, la función inmunológica y la reparación tisular. Para esto es necesario la movilización de sustratos hacia áreas con elevadas demandas metabólicas como son el hígado,

heridas y células mononucleares. El nitrógeno corporal proveniente del músculo esquelético, tejido conectivo e intestino, constituye la principal fuente de sustratos. La respuesta metabólica, que inicialmente constituye un mecanismo de defensa ante la injuria; dependiendo de su severidad y duración, puede llegar a convertirse en un factor deletéreo, ya que en situaciones extremas puede conducir a una depleción proteica muy importante, con riesgo vital.⁹

Etapas del estrés metabólico



La fase de hipometabolismo se caracteriza por la presencia de una intensa actividad simpática, donde existe una caída del débito cardíaco, transporte y consumo de oxígeno, del gasto energético y de la temperatura corporal, asociado a un aumento de la glucosa sanguínea, lactato y ácidos grasos libres.⁸

Por el contrario, en la fase de hipermetabolismo existe un aumento del débito cardíaco, de la frecuencia cardíaca y respiratoria, del transporte y consumo de oxígeno y de la temperatura corporal. El gasto energético está aumentado en 1,5 a 2 veces sobre el basal, dependiendo del tipo y severidad del estrés. Al mismo tiempo, el incremento del gasto energético se traducirá en un aumento tanto del consumo de oxígeno como de la producción de CO₂. El aumento del cociente respiratorio a un promedio de 0,85 refleja la utilización de sustratos mixtos como hidratos de carbono, aminoácidos y ácidos grasos.⁹

Como estos cambios metabólicos son inducidos y mantenidos por mediadores de la inflamación, resultan poco influenciados por intervenciones externas de tipo nutricional. De este modo, la administración exógena de glucosa tendrá poco efecto inhibitorio sobre la proteólisis, neoglucogénesis y lipólisis. A su vez, las calorías aportadas en exceso de las necesidades, ya sea en forma de glucosa u otro sustrato, promoverán la lipogénesis y aumentarán la producción de CO₂.

En líneas generales, la respuesta metabólica alcanza su máximo nivel al cuarto día de iniciada la injuria, para luego decaer hasta un nivel basal al séptimo a décimo día. Cuando se agrega una complicación, el proceso puede reactivarse, volviendo a declinar sólo cuando la complicación ha desaparecido. La presencia de una injuria mantenida puede determinar la perpetuación del SIRS, lo que a su vez puede llevar a una disfunción multiorgánica. La intensidad de la respuesta metabólica se encuentra en estrecha relación con la injuria y con la cantidad de mediadores activados. Ahora bien, la duración de dicha respuesta dependerá en gran medida del tiempo en que los mediadores permanezcan activados.

Metabolismo proteico.

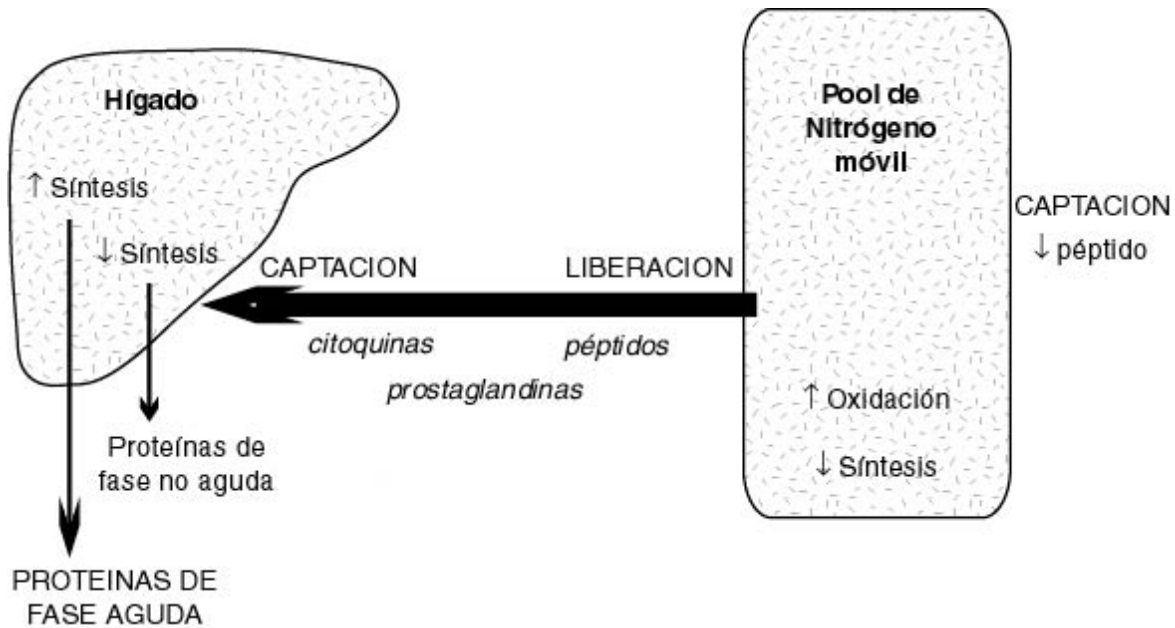
Durante la respuesta metabólica postraumática existe una movilización masiva del nitrógeno corporal y un notorio incremento del catabolismo proteico. El nitrógeno es transportado desde el músculo, piel, intestino y otros tejidos hacia el hígado y otros sitios con actividad metabólica elevada, para ser utilizado en la producción de energía y en la síntesis proteica. El aumento del catabolismo proteico se evidencia por una elevada excreción de NUU, que es proporcional al grado de estrés y puede sobrepasar los 20- 30 g/ día. El nitrógeno proviene esencialmente del músculo, que constituye la principal reserva proteica del organismo.⁸

El comportamiento del metabolismo proteico en estas circunstancias es bastante complejo, ya que por un lado existe un aumento del catabolismo de las proteínas y por otro, una disminución de la síntesis proteica, tanto de las proteínas totales como de las proteínas viscerales (albúmina, prealbúmina, transferrina, etc.). Sin embargo, la captación hepática de aminoácidos (AA) y la síntesis de proteínas de fase aguda (proteína C reactiva, alfa 1- antitripsina, fibrinógeno, ceruloplasmina, etc.) están aumentadas.

La Albúmina sérica se considera un indicador para la evaluación del estado nutricional del paciente hospitalizado y se ha empleado con fines diagnósticos y de pronóstico de la evolución ulterior del paciente quemado. Se ha asegurado que esta globulina se comporta como un indicador pronóstico relacionado directamente con la gravedad del paciente traumatizado y que es un marcador biológico que identifica el período evolutivo en el que se encuentra, lo que permite adaptar las prioridades diagnósticas y terapéuticas.¹⁰

Aunque se ha propuesto a la albúmina sérica como un indicador de pronóstico sobre todo en los pacientes quirúrgicos¹¹ su aplicación como indicador pronóstico para el paciente quemado debe ser estudiada más profundamente.

El aporte de AA exógenos bajo estas condiciones, permite aumentar la síntesis proteica total; sin embargo, éstos no son efectivos en frenar la tasa catabólica absoluta. La persistencia de la reducción de la masa muscular esquelética, a pesar del aporte de AA exógenos, se debe a la acción persistente de los mediadores proinflamatorios a nivel muscular. Esta actividad disminuirá sólo al decrecer la intensidad del SIRS y no por el aporte exógeno de nutrientes.



Movilización del Nitrógeno corporal desde el músculo al hígado. El proceso de la respuesta metabólica a la injuria moviliza nitrógeno desde depósitos móviles en tejidos como el músculo esquelético y lo redistribuye hacia el hígado o los tejidos inflamados, como sitios de síntesis proteica activa. El "autocanibalismo" puede ser muy severo y llevar a una rápida pérdida de la masa muscular magra con consecuencias muy deletéreas en fases más avanzadas de la enfermedad.

La oxidación de AA en el músculo, incluidos los ramificados (AAR), además de generar energía, aportan nitrógeno para la síntesis de alanina, que cuantitativamente es el AA precursor de la neoglucogénesis hepática más importante. Para la síntesis de alanina, además del nitrógeno proveniente de los AA, se precisa la concurrencia del esqueleto de carbono del piruvato, el que proviene de la glicólisis aeróbica. Una vez sintetizada, la alanina es transferida al hígado, donde el esqueleto de carbono es utilizado en la síntesis de glucosa y el nitrógeno para la síntesis de urea.

En el estrés también está aumentada la síntesis muscular de glutamina, otro de los AA precursores de la neoglucogénesis. La glutamina es transportada al intestino, donde es captada por las células del intestino delgado y convertida en alanina. Un pequeño porcentaje de glutamina es captada por el riñón, donde es convertida en alanina y urea.

Como consecuencia de la degradación de las proteínas musculares, además de los AAR, se liberan AA no ramificados que son transportados al hígado, donde son utilizados en la síntesis de proteínas de fase aguda y proteínas destinadas a la reparación tisular.⁸

Estimación de requerimientos energéticos y del grado de hipercatabolismo

La estimación del gasto energético en pacientes críticos mediante la ecuación de Harris-Benedict corregida, llevó durante muchos años a un aporte calórico en exceso de las necesidades, lo que determinó la aparición de una serie de efectos indeseables; aumento de la producción de CO₂ y ventilación minuto, excesiva formación de grasa y su depósito a nivel de hígado, aumento del consumo de O₂, estimulación del sistema neuroendocrino y de la respuesta inflamatoria, retención de agua, etc.¹²

Cuando no es posible medir el gasto energético real mediante calorimetría indirecta, se puede efectuar una aproximación del aporte calórico: 20-30 Cal/Kg/día en pacientes con injuria y/o sepsis severa o FOM, 30- 35 Cal/Kg/día en pacientes con injuria moderada o con pocas alteraciones metabólicas y 40 Cal/Kg/día si la injuria es leve y el paciente precisa de repleción nutricional.¹²

La calorimetría indirecta es el método considerado en la clínica como patrón oro. Presenta varios problemas para su aplicación, como son equipamiento costoso, necesidad de tiempo para realizar las mediciones, personal con experiencia y falta de disponibilidad en la mayoría de las unidades.

Al momento de comenzar la nutrición, se debe aportar un tercio de las calorías estimadas y de acuerdo a la tolerancia, se va incrementando progresivamente el aporte calórico hasta completar los requerimientos energéticos en 48-72 horas.

La medición del nitrógeno ureico urinario (NUU) es de gran utilidad para estimar el grado de hipercatabolismo. La medición del balance nitrogenado (BN) es una buena aproximación para evaluar el apoyo nutricional de los pacientes críticos. El cálculo de BN se realiza a través de la siguiente fórmula: $BN = \text{Nitrógeno aportado} - (\text{Nitrógeno urinario total (NUT)} \text{ excretado en 24 horas} + \text{pérdidas extrarrenales de nitrógeno})$, todo expresado en gramos. Para convertir g de proteínas en g de nitrógeno, se dividen los g de proteínas por 6,25. Para efectos prácticos se puede estimar el NUT como el NUU + 2. El nitrógeno extrarrenal es variable pero podría situarse en alrededor de 2 a 3 g/día. Cuando existe falla renal, se debe sumar al NUT, la aparición de urea.⁸

Carbohidratos.

La glucosa es el sustrato preferencial de varios tejidos vitales como cerebro, sistema inmune y también de los tejidos injuriados. La producción basal de glucosa endógena es de aproximadamente 250 g/día en voluntarios sanos. La infusión de glucosa en dosis que no excedan estos niveles producirá una reducción de la producción endógena de glucosa y un ahorro significativo de nitrógeno. Sin embargo, la infusión de glucosa a una tasa entre 4-8 mg/Kg/min a pacientes sépticos, produce sólo discretos cambios en el porcentaje de glucosa oxidada, en la capacidad de frenar la neoglucogénesis y en la capacidad de ahorrar proteínas. Además la infusión de grandes cantidades de glucosa lleva el cociente respiratorio a valores superiores a

1, indicando que el aporte extra de glucosa no está siendo oxidado, sino convirtiéndose en grasa. Por las razones anteriores, la recomendación de glucosa en pacientes estresados no debe sobrepasar los 4-5 mg/Kg/min y este aporte debe constituir aproximadamente el 50% de las calorías totales aportadas y el 60% de las calorías no proteicas. Cada g de glucosa dihidra aporta 3,4 Cal/g.¹²

Lípidos.

Los lípidos además de constituir una fuente energética, aportan ácidos grasos esenciales, forman parte de las membranas celulares, tiene un papel en la regulación inmune, participan como transportadores de vitaminas liposolubles y son precursores de los eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos).

Dado que el paciente está capacitado para oxidar las grasas exógenas, su administración constituye un buen aporte nutricional. Bajo condiciones de estrés moderado, la glucosa y las grasas tienen efectos comparables sobre el BN

Proteínas.

Como ya ha sido señalado, el paciente en condición crítica, debido a su elevado hipercatabolismo, tiene un alto requerimiento de proteínas. La mayoría de los pacientes sin compromiso de la función hepática y renal, requiere de 1.5 a 2 g/Kg/día, lo que representa un 15 a 17% de las calorías totales. Para obtener una buena utilización de las proteínas es necesario además, mantener una adecuada relación entre los g de nitrógeno y calorías no proteicas aportadas. El paciente severamente estresado requiere de una relación de 1:80 a 1:100, y cuando el SIRS va declinando, esta relación puede incrementarse progresivamente.

Modificando el contenido de los aminoácidos convencionales sería posible obtener algunos beneficios adicionales en los pacientes sometidos a estrés metabólico. El uso de soluciones ricas en aminoácidos ramificados (AAR) (45% contra 22% de las soluciones estándar) permitiría una mejor retención nitrogenada, una mayor síntesis proteica y una menor producción de urea que con los convencionales. Todo esto es muy controversial y no ha sido refrendado con evidencias categóricas a nivel de investigación clínica.

Arginina, un metabolito intermediario de la urea, tendría un potencial efecto inmunomodulador en el trauma y la sepsis.

Glutamina no es considerado un aminoácido esencial, sin embargo, en el paciente estresado se comporta como tal, ya que en esta situación se encuentra aumentada su oxidación, al igual que su utilización por células intestinales y del sistema inmune, y además existe una disminución de su concentración tanto en el plasma como en el músculo. La glutamina actúa como precursor de la síntesis proteica e inhibe la degradación de proteínas, sirve como transportador de nitrógeno entre diferentes tejidos, y constituye un importante sustrato metabólico para el enterocito y células del sistema inmune. En situaciones de hipermetabolismo e hipercatabolismo existe una

disminución de la glutamina.¹² Se ha demostrado además, que existe una correlación directa entre el contenido de glutamina muscular y la tasa de síntesis proteica a ese nivel. La administración exógena de glutamina sólo ha demostrado tener un efecto anabólico cuando se administra a animales con catabolismo severo y a dosis elevadas.

Los resultados clínicos con dietas inmunomoduladoras con distintos aportes de ácidos grasos omega 3, RNA, arginina o glutamina, al igual que los resultados del aporte parenteral de dipéptido de glutamina, son controversiales hasta el momento.

Los efectos beneficios de la glutamina se han observado mayoritariamente en estudios randomizados dirigidos a evaluar la eficacia de la adición de este dipéptido en la nutrición de los pacientes. Pero todavía es necesaria la evaluación de la efectividad de este tratamiento en la práctica clínica diaria, así como la definición de parámetros clínicos y/o analíticos que permitan la evaluación de sus efectos en un contexto diferente a los ensayos clínicos.

Estudios randomizados que evalúan la administración de la glutamina en enfermos graves.

Referencia	Tipo enfermos	Administración (nutrición enteral [NE] /parenteral [NPT])	Dosis (g/ kg/ d)	Infecciones	Mortalidad Control/ estudio
Brantley (2000) ³⁵	Traumáticos	NE	0,5	–	0/41 frente a 0/31; ns
Wischmeyer (2001) ³⁶	Quemados	NPT	0,57	p < 0,04 ^d	4/14 frente a 1/12; ns
Goeters (2002) ²⁸	Traumáticos	NPT	0,3	ns	21/35 frente a 11/33; p < 0,05
Conejero (2002) ¹⁸	No seleccionados	NE	0,43	p = 0,04 ^c p = 0,001 ^d	9/33 frente a 14/43; ns
Garrel (2003) ³⁷	Quemados	NE	0,30	p < 0,01 ^b	8/22 frente a 0/19; p < 0,01
Hall et al (2003) ²⁷	No seleccionados	NE	0,28	ns	30/182 frente a 27/179; ns
Dechelotte (2005) ³¹	Trauma cirugía/páncreas	NPT	0,5	p < 0,05 ^c	47/83 frente a 42/72; ns ^a
Xi Peng (2006) ³⁸	Quemados	NE	0,5	–	55,7% frente a 46%; p < 0,05 ^e

*Mortalidad a los 6 meses; ^bbacteriemia; ^cneumonía; ^dbacteriemia por bacilos entéricos Gram-negativos; ^eestancia en el hospital.

GLUTAMINA

La glutamina es el aminoácido no esencial implicado en numerosos procesos del metabolismo intermediario. Los depósitos de glutamina pueden vaciarse en determinadas situaciones clínicas catabólicas y ello se ha asociado a alteraciones del balance nitrogenado y de disminución de la síntesis proteica, a un descenso de la función inmunológica, a cambios estructurales de la membrana intestinal y de su permeabilidad, y a un deterioro de la sensibilidad a la insulina. En algunas circunstancias puede incluso reducir el tiempo de hospitalización y la morbimortalidad. Por ello, se ha definido la glutamina como un aminoácido “condicionalmente esencial”.¹³

La glutamina es el aminoácido libre más abundante en plasma y tejidos (2% en el líquido extracelular y más del 60% en el músculo esquelético), representa el 50% del total de aminoácidos del organismo y aunque su producción endógena es muy

importante, es superada en situaciones de estrés y de aumento del catabolismo, en las que se la considera como un marcador de estrés.

La esencialidad dietética de un sustrato depende de la relación entre oferta y demanda. Independientemente de la clasificación utilizada, el juicio acerca de la esencialidad de un nuevo sustrato debe basarse en criterios de eficacia clínica y nutricional. Está demostrado que los niveles plasmáticos de glutamina están bajos en los enfermos graves ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y que dicho descenso se correlaciona con la mortalidad.¹⁴

Metabolismo de la glutamina

La glutamina es un aminoácido no esencial con una composición característica, ya que presenta dos cadenas nitrogenadas (un grupo amino y otro amido). Es el aminoácido más abundante en la sangre y en el músculo estriado, con un gradiente intracelular marcado, de modo que la concentración intracelular de glutamina es 30 veces superior a la plasmática. El mantenimiento de este gradiente tiene implicaciones fisiológicas importantes: existe un mecanismo activo de transporte a través de membranas, distintos órganos tienen diferentes concentraciones intracelulares de glutamina y en condiciones de estrés o enfermedad este gradiente puede disminuir. La glutamina está involucrada en numerosas vías metabólicas en distintos órganos y sistemas; en el metabolismo intermediario celular, participa en el ciclo de Krebs como donante de grupos hidrocarbonados. Para ello, se hidroliza liberando amonio (procedente del grupo amino), transformándose en glutamato. Éste se transforma en α -cetoglutarato, liberando el amonio del grupo amido, y entrando en el ciclo de los ácidos tricarbónicos. De todo ello se deduce la participación de la glutamina en numerosos procesos bioquímicos:

1. Es una fuente energética primordial, donando cadenas hidrocarbonadas sobre todo en músculo, linfocitos, riñón y células epiteliales intestinales.
2. Participa como sustrato primordial en la neoglucogénesis hepática a la vez que forma parte del ciclo de la urea.
3. La generación de amonio permite sintetizar otros aminoácidos, como la alanina y el aspartato, mediante reacciones de transaminación en músculo, intestino e hígado.
4. La desaminación de glutamato genera nicotin adenosin dehidrogenase (NADPH), involucrado en la regeneración del glutatión.
5. Junto con la alanina es el transportador de nitrógeno al riñón.

Por todo ello, la glutamina se ha considerado como el aminoácido más versátil de la fisiología humana y de ahí su importancia como nutriente.¹⁶

Los productores netos como el músculo esquelético, las neuronas o el tejido pulmonar. Mención aparte merece el hígado, que puede ser productor o consumidor en función de las demandas extrahepáticas. Los flujos de glutamina entre órganos y sistemas se modifican en función del estado clínico del sujeto. En condiciones normales, la glutamina sintetizada en el músculo estriado es captada por el intestino

(tanto por la mucosa intestinal como por el tejido linfoide) y, en menor proporción, por el hígado. El ejercicio extenuante, el estrés quirúrgico y el uso de corticoides producen un incremento de la captación de glutamina por el intestino, mientras que se incrementa la síntesis de la misma en el músculo estriado y los pulmones. Ello hace que los niveles plasmáticos de glutamina se mantengan o disminuyan sólo transitoriamente. Por el contrario, si la enfermedad es grave o si aparece infección, se produce un fenómeno distinto. El hígado se convierte en el primer consumidor de glutamina, a costa del intestino, y el músculo estriado, junto con el riñón y el pulmón, son sintetizadores netos de glutamina. Finalmente, se produce una depleción de glutamina en dichos órganos y una disminución de sus niveles plasmáticos. Mientras que en condiciones de estrés quirúrgico y ejercicio la captación de glutamina está regulada por la respuesta hormonal, básicamente por los corticoides, en la infección el desvío de los flujos de glutamina se debe a la intervención de las citoquinas que modifican la capacidad de captación hepática e intestinal.

Glutamina en el paciente crítico

Como se ha descrito previamente la respuesta metabólica al estrés, en particular la infección, puede producir una disrupción de la homeostasis de la glutamina. Ello se ve favorecido por la existencia de un pobre estado nutricional previo y el uso de corticoides, así como del ayuno al que puede estar sometido un paciente grave. Se ha demostrado que la concentración plasmática de glutamina disminuye tras la cirugía, la sepsis, un trauma mayor¹⁷, o una quemadura grave. Esta disminución de los niveles plasmáticos se ha correlacionado con un aumento de la mortalidad.¹³

Los mecanismos potenciales a través de los cuales actuaría la glutamina, incluyen:

1. Protección tisular.
2. Efectos inmunomodular y antiinflamatorio.
3. Preservación de glutatión y de la capacidad antioxidante, metabolismo del óxido nítrico.
4. Preservación del metabolismo tisular en situación de estrés.

La glutamina es un sustrato energético básico para los linfocitos y los macrófagos y es un precursor de los nucleótidos. La actividad fagocítica aumenta de forma dosis-dependiente a la administración de glutamina y mejora la apoptosis¹¹. Este efecto dosis-dependiente también aparece cuando se mide la expresión de HSP (*heat shock proteins*)²⁰. Diversos estudios han demostrado que la administración de glutamina mejora la funcionalidad de los linfocitos y su respuesta tras un trasplante autólogo de médula ósea.¹⁸ La glutamina tiene una actividad similar en la mucosa intestinal y el tejido linfoide asociado. Estudios experimentales han demostrado que los niveles bajos de glutamina se asocian con un aumento de la permeabilidad intestinal y un deterioro de la estructura microscópica de la mucosa y con un aumento de la translocación bacteriana.¹⁵ Además está demostrado que la glutamina es un sustrato energético primario para las células epiteliales de la mucosa, incluso cuando procede de la luz intestinal y tiene efectos reguladores sobre la proliferación

y diferenciación de las mismas. Sin embargo, estos hallazgos no se han podido corroborar en estudios clínicos.

La glutamina es uno de los precursores del glutatión, que se encuentra en concentraciones elevadas en las células de los mamíferos y que es el neutralizador endógeno de radicales libres de oxígeno más potente que se conoce. La depleción de glutamina se asocia a una disminución de los niveles intracelulares de glutatión, cuya reposición se consigue aportando glutamina exógena²¹.

La lesión intestinal por isquemia-reperfusión aparece con frecuencia en situaciones clínicas graves, tras un shock de cualquier etiología, en el trauma y las grandes quemaduras y tras la cirugía. La administración de glutamina puede mejorar la capacidad de quelar radicales libres de oxígeno e incluso de inhibir la expresión de la sintetasa de óxido nítrico inducible (iNOS), aunque los estudios experimentales han revelado datos contradictorios.

También se ha asociado la administración de glutamina con un mejor control de la glucemia mediada por insulina.²¹ La glutamina es el sustrato primordial para la neoglucogénesis en el hígado, intestino y riñón. Parece ser que la administración de glutamina mejora la sensibilidad a la insulina y se suprime la neoglucogénesis intestinal.^{22, 23} Estos hallazgos son limitados por el momento y no permiten determinar la eficacia real de la glutamina sobre la resistencia a la insulina.

Glutamina en el paciente con sepsis.

Aunque no hay estudios en humanos que evalúen el efecto de la glutamina en los pacientes sépticos que reciben nutrición parenteral, sí hay evidencia suficiente para el uso rutinario de glutamina en el conjunto de pacientes críticos que reciben nutrición parenteral tras la agresión,^{29,31} la glutamina juega un importante papel en inducir mecanismos de protección celular a través, principalmente, del aumento en la producción de las *heat shock proteins*, ya que su expresión protege frente al daño celular y frente a mecanismos de isquemia/reperfusión, lo que le confiere un papel potencial para evitar la progresión a fracaso multiorgánico.

Respecto a la glutamina por la ruta enteral, en el momento actual hay datos insuficientes para recomendarla en pacientes sépticos así como para recomendar su uso i.v., como suplemento, cuando el paciente está recibiendo NE. En un estudio prospectivo aleatorizado y controlado que incluyó a 55 pacientes sépticos y donde se comparaba la administración de una dieta enteral enriquecida con glutamina y antioxidantes con una dieta enteral estándar, el grupo intervención presentó mejoría en los parámetros de disfunción multiorgánica respecto al grupo control³², aunque estos resultados son, no obstante, cuestionables ya que el grupo intervención recibió de forma significativa mayor aporte proteico, lo que podría haber influido en los resultados.

Dosis y vías de administración de Glutamina

En un estudio de 363 pacientes se administró por vía enteral una dosis diaria de 19 g de glutamina.²⁴ Se trataba de un estudio ciego para el enfermo, el médico y la enfermera. Los pacientes tenían un Apache II medio de 14, y no demostraron cambios en los objetivos primarios y secundarios entre el grupo de estudio y el grupo control, concluyendo que la glutamina administrada a bajas dosis no tenía beneficios en los enfermos graves. Al mismo tiempo, otro estudio prospectivo y con asignación aleatoria que empleó dosis altas de glutamina, 30 g día, administrada por vía parenteral en 144 enfermos que recibían nutrición parenteral (NPT), demostró un aumento de supervivencia a los 6 meses en el grupo que había recibido glutamina durante 9 días.²⁵

En un metaanálisis reciente en el que se analizan 14 estudios con asignación aleatoria, la dosis media de glutamina empleada fue de 0,31 g/kg y sólo se demostró efecto sobre la reducción de la tasa de infecciones y mortalidad en el grupo de enfermos quirúrgicos²⁶. En otra revisión sistemática se concluye que las dosis recomendadas para pacientes críticos deberían oscilar entre 15-25 g día durante un mínimo de 5 días²⁷.

También están en discusión las indicaciones de uso de la glutamina en enfermos críticos, aunque en casos concretos parece que existe un claro efecto beneficioso. Así, los metaanálisis y revisiones sistemáticas demuestran efectos beneficiosos sobre la mortalidad, estancia media y complicaciones infecciosas con la administración de glutamina en enfermos quirúrgicos graves, traumáticos y quemados.

En las guías ESPEN de nutrición enteral recientemente publicadas se establece que la glutamina puede ser añadida a las preparaciones de nutrición enteral en enfermos quemados y traumáticos con un grado A de recomendación, y no hay datos suficientes para que sea administrada en una población heterogénea de enfermos críticos²⁸.

El estudio REDOX se aparta aún más de las investigaciones previas con Glutamina. Con una hipótesis de trabajo plausible (intentando beneficiar especialmente a los pacientes más graves) administra Glutamina simultáneamente por vía parenteral y enteral y con una dosis que duplica la recomendada por las guías clínicas o la utilizada en estudios previos. El estudio incluye pacientes de elevada gravedad (con fracaso multiorgánico y en situación de shock), que habitualmente eran excluidos en estudios anteriores. Con estas consideraciones, lo que el estudio REDOX desaconseja no es el aporte de glutamina en pacientes críticos sino el empleo precoz (en las primeras 24 horas) y mixto (enteral y parenteral) de elevadas dosis de glutamina en pacientes de elevada gravedad; así es señalado por las propias recomendaciones del grupo canadiense tras la publicación del estudio. En el momento actual, cabe decir aún que los resultados de las investigaciones publicadas continúan avalando la utilización de suplementos de Glutamina en los pacientes críticos que tienen indicación de nutrición parenteral.

No obstante, otros estudios, como el SIGNET³⁰, muestran ausencia de resultados tras el aporte de Glutamina. Este estudio difiere de los previos en que no se trata de un estudio con NP exclusiva sino que los pacientes recibieron también nutrición enteral (hasta el 50% de los requerimientos calóricos).

III. OBJETIVOS

3.1 GENERAL

Comparar los beneficios en relación a morbilidad y mortalidad con el uso de glutamina más alimentación enteral estándar versus alimentación enteral estándar sola, en los pacientes del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social que ingresan a la Unidad de Cuidado Crítico en el periodo comprendido el 1 de Enero de 2010 al 31 de Julio de 2012.

3.2 ESPECIFICO

- 3.2.1 Estimar la morbilidad y mortalidad atribuible al uso de glutamina en el paciente crítico.
- 3.2.2 Comparar la frecuencia de infecciones nosocomiales en el paciente crítico que recibió glutamina contra el grupo que recibió dieta enteral estándar.
- 3.2.3 Comparar el día de estancia en el paciente crítico con uso de glutamina con el grupo que recibió dieta enteral estándar.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio:

Estudio observacional descriptivo y transversal.

4.2 Universo.

Pacientes atendidos en el servicio de Intensivo del Hospital de Enfermedades IGSS.

4.3 Unidades de análisis.

Pacientes atendidos en el servicio de Intensivo del Hospital de Enfermedades IGSS en el periodo de 1 de enero de 2010 al 31 de septiembre de 2012.

4.4 Selección de las unidades de estudio.

Se seleccionó la muestra al azar por muestreo aleatoria sistemático, con el objeto de seleccionar en la población las unidades de análisis (muestra) y conocer de forma objetiva y coherente la información.

A un grupo se le administro dieta enteral estándar y al otro grupo se le administro dieta enteral estándar más glutamina (dosis de Glutamina 0.5 gr por kilogramo de peso).

Criterios de inclusión

- Pacientes ingresados a unidad de intensivo de adultos del Hospital General de Enfermedades I.G.S.S. en el periodo del 1 de Enero de 2010 al 31 de Septiembre de 2012.
- Pacientes del sexo masculino y femenino mayores de 18 años.

Criterios de exclusión

- Pacientes ingresados a intensivo de adultos que presenten infección nosocomial.
- Pacientes ingresados a intensivo de adultos con obstrucción intestinal.
- Pacientes ingresados a intensivo de adultos con hemodinamia inestable.
- Pacientes ingresados a intensivo de adultos con falla multiorganica o estadios terminales.

Variables

Paciente críticamente enfermo.

Dieta enteral estándar

Beneficios de Glutamina.

Infección nosocomial.

Días de estancia Hospitalaria.

Morbimortalidad.

Variable	Definición Conceptual	Tipo Variable	de Dimensión Variable	de Nivel de Medición	Instrumento Medición	Indicador	Fuente de Información
Paciente críticamente enfermo.	Persona que presenta injuria grave alterando el estado de equilibrio metabólico.	Cualitativa	Paciente ingresado a cuidados intensivos	Nominal	Historia clínica. Boleta de recolección de datos.	Número de pacientes.	Historia clínica.
Dieta enteral estándar	Dieta administrada por vía oral con requerimientos tipificados para cada paciente.	Cualitativa	Paciente ingresado a cuidados intensivos	Nominal	Historia clínica. Boleta de recolección de datos	Asignación de muestreo estratificado	Historia clínica.
Beneficios de Glutamina.							

Infeción nosocomial.	Colonización del huésped por un microorganismo hospitalario.	del Cualitativa	Paciente ingresado a cuidado crítico.	Ordinal	Cultivos	Cultivos positivos 48 horas posteriores a ingreso de datos	Historia clínica.
Estancia Hospitalaria.	Días de permanencia de un paciente.	de Cuantitativa	Paciente ingresado a cuidado crítico	Ordinal	Días	Número de días desde su ingreso.	Boleta de recolección de datos. Historia clínica.
Variable	Definición Conceptual	Tipo Variable	de Dimensión Variable	de Nivel de Medición	Instrumento	Indicador	Fuente de Información
Morbimortalidad	Número de patologías de defunciones en un grupo	de Cualitativa	Paciente ingresado a cuidado Crítico	Nominal	Boleta de recolección de datos	Número de defunciones	Boleta de recolección de datos. Historia clínica.

Instrumentos para la recolección de información.

- Historia clínica.
- Boleta de recolección de datos.

Procedimiento para la recolección de la información.

- Se solicitó la autorización correspondiente a autoridades del Hospital de Enfermedad Común IGSS, así como del Jefe del Departamento de Medicina Interna y Jefe de departamento de intensivo y se les proporcionará una copia del diseño de investigación.
- Los datos generales y la historia de la enfermedad de cada paciente se obtendrá de la historia clínica elaborada por cada médico tratante.
- La información se registrara en la boleta de recolección de datos, de acuerdo a un orden de registro, datos generales.
- Se seleccionó la muestra al azar por muestreo aleatoria sistemático, con el objeto de seleccionar en la población las unidades de análisis (muestra).
- A un grupo se le administro dieta enteral estándar y al otro grupo se le administro dieta enteral estándar más glutamina (dosis de Glutamina 0.5 gr por kilogramo de peso).

Procedimiento para garantizar aspectos éticos

- Se solicitó por escrito la autorización del hospital para realizar la investigación.
- Se solicitó el consentimiento de los pacientes.
- La información obtenida será registrada y tabulada.

Procedimiento de análisis de información.

- La información recolectada fue sometida a procesamiento estadístico e interpretación, utilizando para ello la tabulación de datos obtenidos los cuales fueron procesados en el programa SPSS versión 18, se utilizaron graficas de barras para visualización de datos.

V. RESULTADOS

Tabla 1. Características de los pacientes al inicio del estudio.

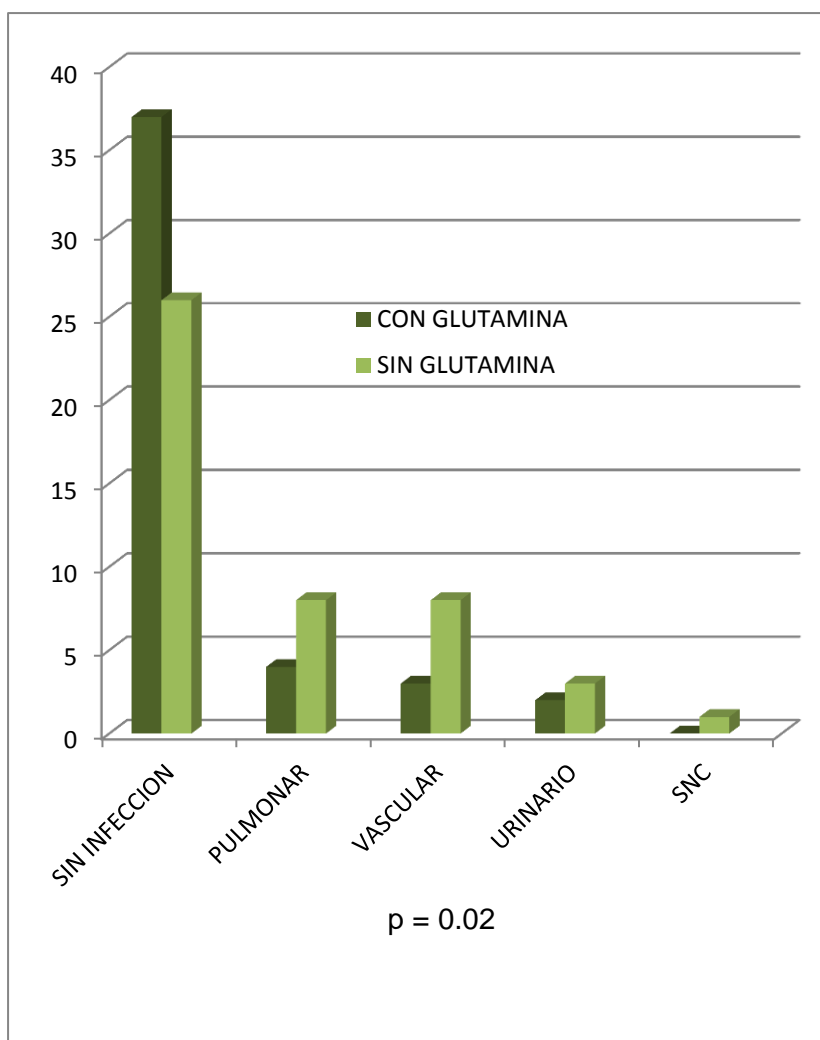
	Pacientes con glutamina	Pacientes con dieta enteral estándar	Desviación estándar	Valor de P
No. de pacientes	46	46		
Mediana de edad	60	54	1.67	<0,05
Rango de edad	20-80	25-87		
Sexo, Masculino/Femenino Porcentaje	20/26 43/57	27/19 59/41		0.12
Apache II, media/mediana	12/10	11/10	.663	.55
Días de estancia, media	8.24	7.04	.589	0.29

Fuente: Boleta de Recolección de datos.

Las variables cuantitativas deben distribuirse según la Ley Normal. Por lo tanto se calculó el criterio de normalidad en las variables analizadas. Por lo tanto se utilizó como estadístico de prueba de Shapiro- Wilk por ser una muestra menor de 50 unidades observamos que tanto la variables en pacientes con glutamina como con dieta enteral estándar la variable “edad” es la única variable distribuyen de forma normal con un valor de $p < 0.05$. Las otras variables que no cumplieron la ley de normalidad se les realizó un evaluación inferencial, a través de comparar los

intervalos de confianza de las medias en ambos grupos utilizando una prueba de t para muestras independientes, utilizando la prueba de homogeneidad de varianzas (prueba de Levene), evidenciando un valor de $p > 0,05$) asumiendo la homogeneidad de las varianzas. La puntuación de Apache II al ingreso era similar en ambos grupos.

Grafica 1. Infecciones nosocomiales para cada uno de los grupos.

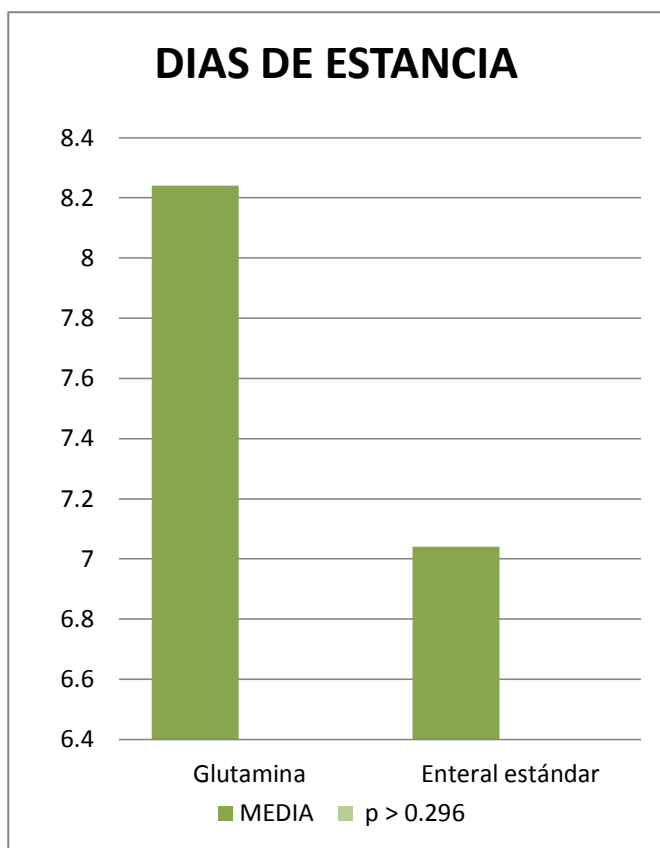


Las infecciones nosocomiales más frecuentes son las pulmonares con unos 13 % seguidas por las vasculares, y urinarias con 12 y 5 % respectivamente. Se utilizó como estadístico de prueba chi-cuadrado obteniendo un valor de $p < 0,05$ asumiendo que no existe diferencia en ambos grupos al utilizar glutamina respecto a la aparición de infecciones nosocomiales.

nosocomiales.

Fuente: Boleta de Recolección de datos.

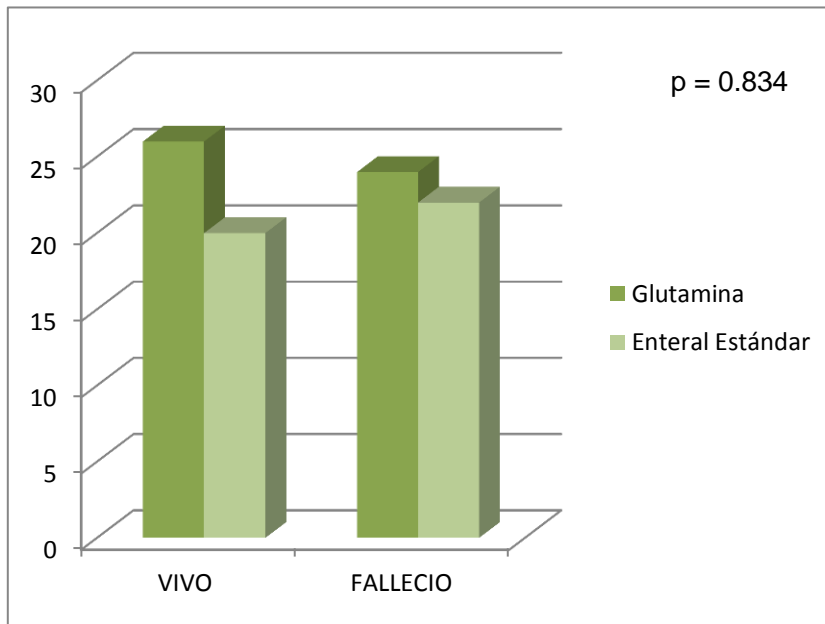
Grafica 2. Días de estancia en pacientes quienes recibieron o no glutamina.



Los días de estancia son presentados en base a la media del número días para mejor visualización de cada uno de los grupos. Se realiza una prueba de contingencia para analizar variables cualitativas, los datos fueron calculados en base a comparación de muestras independientes utilizando como estadístico de prueba Chi – cuadrado, encontrando un valor de $p > 0.05$ por lo que no existe diferencia estadística entre los pacientes que recibieron o no glutamina.

Fuente: Boleta de Recolección de datos.

Grafica 3. Uso de glutamina relacionado con morbimortalidad en el paciente critico



Con un porcentaje de mortalidad para el grupo que recibió Glutamina de 43.5 % y 45.7% para el grupo que no recibió glutamina. Entre ambos grupos de estudio se estimó la morbimortalidad evaluando en función

de comparar dos o más de dos distribuciones de proporciones en base a la prueba de Chi-cuadrado de Pearson se determinó que la diferencia no fue al azar y que no es estadísticamente significativa, con un valor de $p > 0.05$. Por lo que no existe diferencia de morbimortalidad con el uso de glutamina comparado con el grupo a quien no se le administro glutamina. Entendiendo entonces que el uso de Glutamina no influye con la morbimortalidad del paciente de cuidado crítico.

VI. ANALISIS Y DISCUSION

La glutamina es el aminoácido más abundante del organismo y está implicado en numerosos procesos del metabolismo intermediario, sobre todo en la síntesis de aminoácidos y purinas. Aunque se ha considerado un aminoácido no esencial debido a que puede ser sintetizado por el organismo, existen situaciones clínicas graves que cursan con una depleción marcada por lo que ha sido considerado como condicionalmente esencial.¹³

La respuesta metabólica al estrés, en particular la infección, puede producir una disrupción de la homeostasis de la glutamina. Ello se ve favorecido por la existencia de un pobre estado nutricional previo y el uso de corticoides, así como del ayuno al que puede estar sometido un paciente grave. Se ha demostrado que la concentración plasmática de glutamina disminuye tras la cirugía, la sepsis, un trauma mayor, o una quemadura grave.¹⁴ Esta disminución de los niveles plasmáticos se ha correlacionado con un aumento de la mortalidad.

En este estudio se determinó que no existe diferencia estadísticamente significativa con el uso de glutamina comparado con la dieta estándar. Desde los primeros datos clínicos publicados son muchos los ensayos clínicos que intentan demostrar la utilidad de la glutamina en los enfermos críticos. A pesar de ello quedan interrogantes por dilucidar, sobre todo respecto a las dosis a emplear, en qué situaciones clínicas se han demostrado efectos verdaderamente positivos y cuál es la vía de administración más eficaz, la suplementación enteral o la administración por vía parenteral. En un meta análisis publicado en el año 2002 se analizó 14 estudios con asignación aleatoria, la dosis media de glutamina empleada fue de 0,31 g/kg y sólo se demostró efecto sobre la reducción de la tasa de infecciones y mortalidad en el grupo de enfermos quirúrgicos.²⁶ En este estudio se administró glutamina a pacientes que cumplían los criterios de inclusión independientemente si eran o no quirúrgicos administrando glutamina por vía enteral, no encontrando diferencias en ambos grupos, sin embargo es importante mencionar como primer limitación que no contamos con métodos para la medición

sérica de niveles de Glutamina, segundo no disponemos de Glutamina por vía parenteral reconociendo que la mayoría de estudios son realizados con esta vía de administración y tercero la muestra en este caso, es pequeña por lo que se deberá de realizar otros estudios en una población más grande. Como recomendación cabe mencionar que el inicio de la dieta oportuna en el paciente si ha demostrado ser beneficio para el paciente sobre todo en estado crítico independientemente si se utilizan o no complementos nutricionales.

6.1 CONCLUSIONES

Según los datos obtenidos se determinó:

- 6.1.1 El uso de glutamina enteral en el paciente crítico disminuye la aparición de infecciones nosocomiales en este tipo de pacientes.
- 6.1.2 No existen datos concluyentes del beneficio de Glutamina en la reducción de mortalidad y/o estancia hospitalaria.
- 6.1.3 Los estudios que demuestran beneficio con el uso de glutamina son estudios donde se utilizó Glutamina parenteral.
- 6.1.4 No se evidenciaron efectos secundarios con el uso de Glutamina.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 De acuerdo a los resultados obtenidos, el estudio puede ser aplicado en pacientes en estado crítico documentando una reducción de infecciones nosocomiales, además es conveniente evaluar una dosis estándar y seleccionar a los pacientes que pudieran verse beneficiados con este tipo de alimentación con la finalidad de reducir el uso de antibióticos y consecuentemente la reducción de costos.
- 6.2.2 Suministrar los recursos humanos, financieros, materiales, técnicos, y de información para la administración de Glutamina como parte de la alimentación estándar del paciente crítico.
- 6.2.3 Motivar y capacitar al personal responsable de la toma de decisiones para la correcta y oportuna administración de la alimentación con Glutamina.
- 6.2.4 Realizar en forma periódica análisis de las decisiones tomadas, con la finalidad de evaluar los resultados y corregir las fallas o deficiencias presentadas.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Oak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med.* 2002;30:2022-9.
2. Wischmeyer PE. Clinical Applications of L-Glutamine: past, present, and Future. *Nutr Clin Pract.* 2003;18:377-85.
3. Alfaro, N., Maza, C. Vademécum de productos nutricionales; 1999. 30 pp.
4. Harrison, Principios de Medicina Interna, Nutrición. McGraw Hill, 16^a edición, México, 2006. PARTE IV, pp 447-472.
5. Sergio Echenique Martínez, German Cabrera Romero, Nutrición en Cirugía, Universidad Mayor de San Marcos, Sistemas de Bibliotecas. Lima, Perú 2008.
6. Acosta Escribano J, Gómez-Tello V, Ruiz Santana S. Valoración del estado nutricional en el paciente grave. *Nutr Hosp* 2005; 20(supl 2): 5-8.
7. F.J Fernández Ortega, F.J. Ordóñez González y A.L. Blesa Malpica Soporte nutricional del paciente crítico: ¿a quién, cómo y cuándo?. *Nutr. Hosp.* v.20 supl.2 Madrid Junio. 2005.
8. Negro F, Cerra FB. Nutritional monitoring in the ICU: Rational and practical application. *Crit Care Clin* 1988; 4:559-72.
9. Cipolle MD, Pasquale MD, Cerra FB. Secondary organ dysfunction. From clinical perspective to molecular mediators. *Crit Care Clin* 1993; 9:261-95.
10. Herndon DN. Support of the metabolic response to burn injury. *Lancet* 2004; 363:1895.
11. Carney DE, Meguid MM. Current concepts in nutritional assessment. *Arch Surg* 2002; 137:42-5.
12. Glenn Hernández Poblet y Alejandro Bruhn, Medicina Intensiva. El Ateneo. Buenos Aires. 2001.
13. Lacey JM, Wilmore DW. Is glutamine a conditional essential amino acid? *Nutr Rev*, 48 (1990), pp. 297-309.

14. Oudemans-van Stratten HM, Bosman HM, Treskes M, van der Spoel HJ, Zandstra DF. Plasma glutamine depletion and patient outcomes in acute ICU admissions. *Intensive Care Med*, 27 (2001), pp. 84-90.
15. Neu J, DeMarco V, Li N. Glutamine: clinical applications and Mechanisms of action. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 5 (2002), pp. 69-75.
16. Glutamine as a metabolic intermediate. En: Fischer JE, editor. *Nutrition and metabolism in the surgical patient*. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Co; 1996. p. 353-84.
17. Wilmore DW. The effect of glutamine supplementation in patients following elective surgery and accidental injury. *J Nutr*, 131 (2001), pp. 2543S-9S.
18. Parenteral nutrition in hematologic patients treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Nutr Hosp*. 2000;15 Suppl 1:114-20.
19. Wischmeyer PE, Riehm J, Singleton KD, Ren H, Musch MW, Kahana M, et al. Glutamine attenuates tumor necrosis factor-alpha release and enhances heat shock protein 72 in human peripheral blood mononuclear cells. *Nutrition*, 19 (2003), pp. 1-6.
20. Borel MJ, Williams PE, Jabbour K, Levenhagen D, Kaizer E, Flakoll PJ. Parenteral glutamine infusion alters insulin-mediated glucose metabolism. *JPEN*, 22 (1998), pp. 280-5.
21. Mithieux G. New data and concepts on glutamine and glucose metabolism in the gut. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 4 (2001), pp. 267-71.
22. Bakalar B, Duska F, Pachi J, Fric M, Otahal M, Pazout J, et al. Parenteral glutamine infusion alters insulin-mediated glucose metabolism. *Crit Care Med*, 34 (2006), pp. 381-6
23. Hall JC, Dobb G, Hall J, de Sousa R, Brennen L, McCauley R. A prospective randomised trial of enteral glutamine in critical illness. *Intensive Care Med*, 29 (2003), pp. 1710-6
24. 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*, 30 (2002), pp. 2032-7
25. Flaring UB, Rooyackers OE, Wernerman J, Hammarqvist F. Glutamine attenuates post-traumatic glutathione depletion in human muscle. *Clin Sci (Lond)*, 104 (2003), pp. 275-82.

26. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med*, 30 (2002), pp. 2022-9
27. 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*, 19 (2003), pp. 805-11.
28. Kreyman KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr*, 25 (2006), pp. 210-23.
29. Dechelotte 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.
30. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Croal BL, Simpson WG et al. Scottish Intensive care Glutamine or selenium Evaluative Trial Trials Group. *BMJ* 2011; 342: d1542.
31. Grau t, Bonet A, Miñambres E, piñeiro L, Irlles JA, Robles A, et al; the 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;39:1263-8.
32. Beale RJ, Sherry t, Lei K, Campbell-Stephen L, McCook J, Smith J, et al Early enteral supplementation with key pharmaconutrients improves Sequential organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med*. 2008;36:131-44

VIII. ANEXOS.
RECOLECCION DE DATOS

CAMA	DIAGNOSTICO INGRESO	EDAD	SEXO	FECHA DE INGRESO A UCC	APACHE II	INFECCIÓN NOSOCOMIAL	EGRESO	FECHA DE EGRESO
279								
280								
281								
282								
283								
284								
285								
286								
286 ^a								
286 ^b								
287								
288								
289								
290								
291								
292								

CONSENTIMIENTO INFORMADO

GLUTAMINA EN EL PACIENTE CRÍTICO

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL HOSPITAL GENERAL DE ENFERMEDADES.	SERVICIO EN EL QUE SE REALIZA EL ESTUDIO:	
FECHA:		
DIA:	MES:	AÑO:

Autorizo el uso de la información para los propósitos de la investigación.

Yo.....estoy

de acuerdo en participar en este estudio.

Nombre del participante:

Firma:

Número de identificación: _____

Testigo:

Firma:

Número de identificación: _____

Nombre del investigador: _____

Firma:

LIMITACIONES DE ESTUDIO

1. Falta de cooperación por parte del personal a cargo de intensivo para administrar adecuadamente la Glutamina.
2. Falta de glutamina intravenosa en la institución.
3. Compra insuficiente de Glutamina para abastecer los requerimientos diarios por paciente.

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "GLUTAMINA EN EL PACIENTE CRITICO" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.