

dr. pedro marsé milla. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca  
 dr. Jon Pérez Bárcena. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca

# Glutamina en el paciente estresado

## 1. INTRODUCCIÓN

La glutamina (Gln) es el aminoácido (Aac) más abundante en plasma y tejidos y utilizado por múltiples sistemas biológicos básicos; pero a la vez, los depósitos de Gln son sumamente lábiles en situaciones catabólicas y de estrés, entonces, las necesidades del organismo superan la producción endógena. En pacientes en estas situaciones clínicas, la Gln pasa a convertirse en un Aac indispensable o condicionadamente indispensable y es necesario su aporte en el contexto del soporte nutricional (SN); aporte, que se ha demostrado eficaz al aumentar los niveles plasmáticos disminuidos por la enfermedad. Su uso presenta un interés creciente en la investigación nutricional, en la que, aunque parecen claramente demostrados sus beneficios, todavía no están absolutamente establecidas las ventajas de la vía de administración (parenteral/enteral), dosis y la conveniencia o no de su aporte en determinados procesos. n un frecuente problema de salud en atención primaria, calculándose una prevalencia de 10-20% de la población española (4). desencadenante aparente al menos una vez al mes; e) sensación de plenitud postprandial y saciedad precoz que determina a medio o largo plazo anorexia y adelgazamiento.

**En situaciones catabólicas y de estrés, las necesidades de glutamina por parte del organismo superan la producción endógena, siendo necesario su aporte en el contexto del soporte nutricional**

A su vez, hay que contemplar el aporte de Gln en el contexto de una perspectiva cambiante del soporte nutricional, en el que determinados nutrientes, se consideran más desde el punto de vista de la terapia nutricional, remarcando sus efectos farmacológicos en grupos homogéneos de enfermos. Esto puede suponer que, en situaciones concretas de agresión, la Gln pueda ser administrada integrada y a la vez independiente del SN que reciba el enfermo.

Una visión actualizada de las acciones de la glutamina, obliga a enfrentarse a una enorme cantidad de información; en la base de datos Medline, aparecen más de 30.200 citaciones, de ellas, más de la tercera parte en los últimos diez años, lo que demuestra el interés generado por sus posibles efectos nutritivos y no nutritivos.

Una puesta al día en glutamina, además de un recordatorio de sus funciones y de un repaso a sus efectos conocidos y demostrados, debe abordar sobre todo las incógnitas que aún existen sobre su modo de actuación y las controversias sobre sus indicaciones, dosis y vía de administración y las posibles contraindicaciones o limitaciones en su uso.

Estas controversias generan las opiniones a veces divergentes, de las guías de las diferentes sociedades científicas y a su vez, los proyectos de investigación en activo existentes. Los objetivos primarios de estos estudios son similares: disminución de la tasa de infecciones (general y específica: neumonía nosocomial,...), disminución de estancias (en UCI, hospitalarias) y de días de ventilación mecánica; de los que se derivarán como



consecuencia lógica, otros como la disminución de costes, que pueden colaborar a la justificación del aumento de los mismos, que representa el soporte nutricional con fármacos nutrientes.

También se plantea si la acción de la glutamina es dosis y vía de administración dependiente, el recurso a dosis elevadas parece avalado por los recientes meta-análisis, y aunque parece existir una preferencia por la vía parenteral para cumplir mejor sus objetivos como sustrato nutricional y farmacológico, no se puede obviar la vía enteral para determinados objetivos o se podría optar por la simultaneidad de ambas.

Asimismo, se intentan definir las poblaciones de pacientes, en las que el aporte de glutamina parece ser más efectivo: postoperatorio de cirugía abdominal, quemados, politrauma y pacientes críticos. Existen también estudios, que intentan confirmar que, como sugieren trabajos previos, la asociación de glutamina con otros nutrientes como los antioxidantes, puede influir en una mejor evolución en los pacientes críticos.

La valoración de la literatura sobre glutamina, debe ser muy cuidadosa, ya que pese a la cantidad existente, se observa una gran disparidad en las poblaciones estudiadas (en muchas ocasiones no muy bien definida o heterógena en sus características: gravedad, mezcla de diagnósticos...) y de los objetivos principales y secundarios de cada uno de los trabajos, lo que contribuye a hacerlos poco equiparables en el momento de generar unas conclusiones válidas. También se presta a confusión la poca exactitud presente en varios estudios, en cuanto a dosis y presentación farmacológica empleada; al no especificar si la dosis usada corresponde a glutamina o a uno de sus péptidos se crea confusión sobre dosis reales efectivas y dosis máximas recomendadas.

## 2. FUNCIONES DE LA GLUTAMINA

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. En individuos sanos y en situación basal, la producción diaria de glutamina es de 50-70 g.; en una ingesta proteica diaria entre 100 y 200 g., el aporte exógeno de glutamina representa entre el 5 y 40% (5-20 g) del total disponible.

La presencia en su estructura de grupos amino y amida, la convierten en un aminoácido que proporciona nitrógeno de un modo muy fácilmente movilizable, gracias a su rápida metabolización por las glutaminasas, enzima que predomina en riñón y lecho esplácnico, donde se convierte en glutamato y amonio.

La glutamina se sintetiza a través de otro enzima: la glutamino sintetasa (sus precursores son glutamato y amonio) sobre todo a nivel de músculo esquelético y en menor grado a nivel pulmonar. Prácticamente en todo el organismo existe actividad de ambas enzimas, dependiendo del tipo de tejido de que se trate: consumidor o productor.

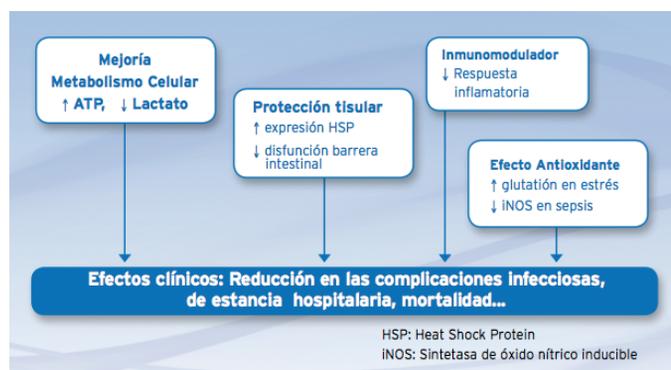
Considerando como objetivo principal del soporte nutricional, el mantenimiento del balance energético y nitrogenado, la glutamina interviene en la homeostasis de ambos sistemas; aunque adquiere cada vez mayor interés el estudio de sus efectos no nutritivos. En la tabla i, se sintetizan resumidos, los efectos generales de la glutamina; cada uno de estos puntos, sobre todo los relacionados con funciones inmunitarias, base de muchos de los estudios más actuales, se encuentra más ampliamente desarrollado en la bibliografía.

**los mecanismos potenciales a través de los que actuaría la glutamina, incluyen:**

- protección tisular
- efectos inmunomodular y antiinflamatorio
- preservación de glutatión y de la capacidad antioxidante, metabolismo del óxido nítrico,
- preservación del metabolismo tisular en situación de estrés.

Uno de los probables mecanismos por los que la glutamina ejerce la protección tisular es a través de la inducción a una mayor expresión de "heat shock protein" HSP70 tanto a nivel tisular como sérico, tanto in vitro como in vivo. Los estudios realizados en animales de experimentación y en enfermos críticos, parecen confirmar que la glutamina es un importante inductor de expresión de Hsp70 en situaciones de sepsis con efectos evidentes en la evolución clínica de los receptores de esta dieta.

En la sepsis (endotoxemia) los captadores de glutamina son los linfocitos, macrófagos e hígado, su papel es importante por el aporte que hace en la síntesis de nucleótidos precisos para la proliferación de células inmunocompetentes y la fagocitosis. a nivel intestinal, la glutamina colaboraría en controlar el aumento de permeabilidad e impedir la atrofia de las vellosidades, factores que condicionan la traslocación bacteriana. la mucosa intestinal debe disponer de un aporte de glutamina en las situaciones en que el aporte oral de nutrientes está imposibilitado por un espacio de tiempo prolongado (ileo,...).



De las funciones descritas, puede deducirse la mayor parte de procesos clínicos en que interviene la glutamina y en aquellos que aumentan sus requerimientos. Estas situaciones son las de agresión, sepsis...en las cuales se requiere una alta proliferación celular del sistema inmune y donde aumentan las necesidades de glutamina. se requieren también mayores aportes de glutamina en las fases de curación y cicatrización de heridas.

Aunque es factible que este aumento de necesidades, pueda ser atendido por la movilización de las reservas del músculo esquelético, la concurrencia en procesos graves de un aumento del catabolismo con las exigencias de un SN adecuado, lo hace más difícil sin un aporte exógeno de glutamina. Al actuar como un mecanismo endógeno de defensa frente al estrés, si el organismo es incapaz de aportar, es evidente que hay que proporcionársela.

Se ha considerado a la glutamina como un marcador/predictor en situación de estrés; se han encontrado bajos niveles plasmáticos en pacientes críticos a su ingreso e incluso, entre los que ingresaban con un similar nivel de gravedad (medido por APACHE II), la mortalidad era sensiblemente mayor en aquellos con niveles de glutamina inferiores a 420  $\mu\text{mol/l}$  (tabla ii).

**Se considera la glutamina un marcador/predictor en situaciones de estrés. La mortalidad en pacientes críticos es mayor a menores niveles de glutamina**

### 3. DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

El uso más frecuente de la suplementación del soporte nutricional con glutamina, se ha acompañado de un aumento de las dosis administradas al comprobarse la ausencia de toxicidad clínica y bioquímica de la propia glutamina o sus metabolitos. Los estudios efectuados, que consideraban el aumento de marcadores de estrés oxidativo, mayor inflamación y aumento de la disfunción mitocondrial, trasladados a una escala de deterioro de función orgánica (SOFA), han demostrado la buena tolerancia a dosis elevadas de glutamina tanto por vía enteral como parenteral. También los resultados de varios meta-análisis de glutamina sugieren que una mayor dosis de sustrato se asociaría a mayor efecto del tratamiento.

En la actualidad se acepta que por vía parenteral, la dosis habitual sería de 0,35 g/Kg/día de glutamina que equivalen a 0,5 g/Kg/día del dipéptido L-alanil-L-glutamina (dipeptiven®); sin que se hayan encontrado efectos perniciosos en dosis de hasta 0,75 g/Kg/día.

**La dosis habitual sería de 0,35 g/Kg/día de glutamina que equivalen a 0,5 g/Kg/día del dipéptido**

**L-alanil-L- glutamina (Dipeptiven®); sin que se hayan encontrado efectos perniciosos en dosis de hasta 0,75 g/Kg/día).**

El dipéptido de L-alanil-L-glutamina se administra suplementando las fórmulas habituales de nutrición parenteral, o mejor que suplementando, deberíamos decir que se administra corrigiendo el déficit de una fórmula incompleta para una situación clínica definida.

Por vía enteral, la dosis eficaz se considera a partir de 30 g/día; la suplementación se hace en forma de polvo, disuelta en líquido y administrada por vía oral o por sonda digestiva, repartida en varias tomas y con una limitación de tiempo, una vez preparada, por su inestabilidad. Las dietas enterales habituales pueden contener glutamina, pero su biodisponibilidad no es suficiente para un aporte en dosis altas cuando se precisan y deben ser suplementadas. Otra alternativa son los suplementos de farmakonutrientes que contengan glutamina en forma de dipéptidos, éstos sí son estables en solución.

La glutamina administrada por vía enteral se absorbe en las porciones altas del intestino delgado (yeyuno), usada por los enterocitos y las células inmunocompetentes intestinales, la parte que pasa a la circulación portal es absorbida mayoritariamente por el hígado y solo una mínima cantidad llega a la circulación general para ser aprovechada por otros tejidos. En algunos de los estudios multicéntricos en curso (REDOXS) se considera complementar ambos aportes, enteral y parenteral, a dosis completas, sin que en las fases preliminares se hayan detectado complicaciones ligadas a las dosis elevadas de glutamina.

La capacidad de metabolizar glutamina para la conservación de la estructura y función de la mucosa intestinal (mayor a nivel de enterocitos en yeyuno que de colonocitos) parece ser igual en ambas vías de administración; lo que indica la capacidad de la mucosa intestinal para utilizar tanto la glutamina de la circulación general (a través de la vía portal) como la intraluminal que proporciona la nutrición enteral.

De la revisión de la literatura se deduce que la vía de elección para garantizar los diferentes efectos de la glutamina, sería la parenteral y dado el amplio margen de seguridad del compuesto, se recomiendan dosis elevadas del mismo (0,5 g/Kg/día del dipéptido L-alanil-L-glutamina (dipeptiven®).

### 4. ADMINISTRACIÓN PARENTERAL DE GLUTAMINA: DIPÉPTIDOS DE GLUTAMINA

A pesar del aumento de necesidades de glutamina asociado a patologías graves, las soluciones de nutrición parenteral y las fórmulas habituales de nutrición enteral, no contienen glutami-



na. Como tal, este aminoácido, es muy inestable a la esterilización por calor y en la conservación a temperatura ambiente; además, su solubilidad muy limitada: 35 g/l a 20°C y la recomendación de no usar preparaciones superiores al 2,5% para evitar su precipitación, hace que su uso sea muy difícil en pacientes críticos que precisan restricción hídrica y porque su administración requeriría la preparación para un uso casi inmediato. Por este motivo, su uso clínico por vía parenteral se ha basado en la administración de dipéptidos de glutamina y otros aminoácidos (glicina, alanina) que se mantienen estables en esterilización por calor y permiten una prolongada conservación, similar al estándar de conservación de otros aminoácidos. Estos dipéptidos, se hidrolizan fácilmente por la actividad de las peptidasas, permitiendo la utilización de glutamina prácticamente al 100%. La eliminación plasmática es muy rápida, en los diez minutos siguientes a su administración endovenosa, solo permanecen trazas del dipéptido, con un aumento equimolar de las concentraciones de los aminoácidos que lo componen.

Los dipéptidos son también mucho más solubles que sus componentes aislados; la solubilidad de glicil-L-glutamina (Glamin®) a 20°C es de 154 g/l siendo mucho más alta la de L-alanil-L-glutamina (Dipeptiven®) que es de 568 g/l a la misma temperatura con niveles plasmáticos de glutamina más elevados. Los estudios clínicos con glicil-L-glutamina son escasos para una valoración en profundidad de sus posibilidades, ya que la gran mayoría de los estudios clínicos se han realizado con L-alanil-L-glutamina (Dipeptiven®). En cultivos de células de mucosa digestiva, la proliferación de las mismas, es similar usando glutamina o el dipéptido de alanina-glutamina. L-alanil-L-glutamina en solución al 20% (Dipeptiven®), contiene un 38% de alanina y 62% de glutamina, por tanto aporta 13 g. de glutamina por cada 20 g. del dipéptido en 100ml. El aporte de glutamina no debería superar el 30% del total de aminoácidos suministrados por el soporte nutricional. En el caso del dipéptido de glicil-L-glutamina (Glamin®), el aporte de glutamina es de 20g/1000ml, por tanto, casi 10 veces menos que la presente en la formulación comercial L-alanil-L-glutamina (Dipeptiven®) La adición de estos dipéptidos en las fórmulas de nutrición parenteral, se mantiene estable mientras dura su administración.

En USA y Canadá, la disponibilidad solo de L-glutamina limita seriamente, su uso por los problemas de estabilidad y solubilidad, ya que estos países no tienen comercializados dipéptidos de glutamina.

## 5. USO CLÍNICO DE GLUTAMINA

La disponibilidad de los dipéptidos de glutamina, ha facilitado y ampliado su uso a nivel parenteral, lo que ha permitido establecer unos efectos beneficiosos a nivel general, estando todavía por definir totalmente que poblaciones de pacientes se benefician más de todos o algunos de estos beneficios y en que situaciones clínicas son más relevantes estos efectos. Establecido ya que el aporte de glutamina, está indicado en aquellos pacientes que no puedan suplir con la síntesis endógena

na el aumento de necesidades que les plantea un descenso rápido de sus concentraciones plasmáticas y musculares, parece claro que el primer objetivo de la suplementación es compensar este déficit e intentar volver a unos valores fisiológicos; lo que no es contradictorio con que el paciente pueda también beneficiarse de una serie de probables acciones farmacológicas de la glutamina.

La mayor disponibilidad de glutamina se asocia a una menor mortalidad, un descenso en los días de estancia hospitalaria y de ventilación mecánica y un menor número de procesos infecciosos al mejorar la respuesta inmune. La mejoría en el balance nitrogenado, coincide con una mayor síntesis proteica a nivel muscular donde mejora la concentración de glutamina. A nivel intestinal, previene la atrofia de la mucosa y favorece su adaptación tras resecciones importantes. En el postoperatorio de cirugía abdominal mejora la función de los en el paciente crítico en las guías ASPEN 2009.

Las guías alemanas (German Guidelines 2009) recomiendan la suplementación con glutamina en todos los enfermos críticos que no reciban ningún tipo de soporte nutricional por vía digestiva durante cinco días.

Mientras en el paciente crítico, la acción de glutamina parece claramente definida, en el paciente quirúrgico, la revisión de la literatura que hacen las principales guías no recomiendan su uso generalizado; sin embargo, existen evidencias suficientes para considerar su uso en situaciones definidas (en el postoperado grave, por peritonitis secundaria, se recomienda su uso como en el resto de pacientes críticos –German Guidelines 2009), como para estimular estudios en estos enfermos. En el postoperatorio programado, la indicación se plantea en aquellos pacientes con desnutrición previa importante, que van a necesitar nutrición parenteral postoperatoria. Aunque no existe recomendación en las guías para el uso de glutamina en el paciente quirúrgico en general, es probablemente una consecuencia de que la mayoría no van a necesitar nutrición parenteral en un postoperatorio no complicado. Sin embargo, es evidente que aún en una cirugía mayor programada, existe un aumento del consumo de glutamina para cubrir unas necesidades en un contexto en que probablemente se ha interrumpido el aporte oral habitual. En varios estudios en pacientes de cirugía electiva, se han comprobado beneficios clínicos con la suplementación con glutamina: disminución de estancias y morbilidad postoperatoria, con más rápida regeneración de la función inmune y una mejoría de la permeabilidad intestinal medida por la relación lactulosa/manitol.

En un documento que define la posición del grupo de trabajo de nutrición y metabolismo de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva, se recomienda ampliar los estudios para definir las indicaciones en diversos grupos de pacientes críticos y se dan como evidencias preliminares, aprobar su uso en pacientes con grave estrés metabólico: trauma, quemados, sepsis y postquirúrgicos.

En pacientes con pancreatitis aguda grave, si reciben nutrición



parenteral, se recomienda el aporte de glutamina; en estos enfermos se ha comprobado también un efecto de estimulación inmunitaria (linfocitos T).

En pacientes con insuficiencia renal aguda también se recomienda la suplementación con glutamina pero teniendo en cuenta que en aquellos casos en que no exista algún sistema de depuración extrarrenal, se ha de evitar el aumento de contenido total de nitrógeno que pueda representar en el soporte nutricional.

En el enfermo oncológico, se ha planteado su uso para prevenir las complicaciones secundarias a los tratamientos: mucositis, toxicidad intestinal, protección de la función hepática... pero los estudios, escasos y con resultados contradictorios, impiden una recomendación sobre su uso. Igual ocurre con los enfermos sometidos a trasplantes de médula ósea, en los que también se han encontrado efectos beneficiosos (mucositis, balance nitrogenado, infecciones...) pero en espera de más amplios ensayos clínicos. Las guías recientes (ASPEN, ESPEN 2009) opinan que estos pacientes pueden beneficiarse de aporte de glutamina a dosis farmacológicas por vía parenteral.

Los ensayos con el dipéptido de glicina-glutamina son más escasos, en trabajos experimentales ha mejorado los niveles plasmáticos de glutamina, el balance nitrogenado y ha disminuido la cantidad de agua en tejido muscular, aunque no se han demostrado beneficios en la actividad absorbente intestinal.

## 6. CONTROVERSIAS EN EL USO DE GLUTAMINA

Existen situaciones clínicas en que parece evidente la limitación en el uso de glutamina, como ocurre en pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que uno de sus catabolitos: el amoníaco, puede empeorar la encefalopatía hepática.

Por una similar relación con el metabolismo del amoníaco, se plantea su uso en pacientes en insuficiencia renal aguda (con depuración continua) o crónica; pero no se ha encontrado ninguna limitación a su uso tanto en forma enteral o parenteral.

Una de las posibles contraindicaciones más debatida, es su uso en el traumatismo craneal grave. La hidrólisis de la glutamina produce glutamato, un aminoácido neuroexcitador cuya acumulación en el líquido intersticial cerebral se asocia a una evolución desfavorable, por tanto, se podría considerar que el aumento de los niveles plasmáticos de glutamina, condicionaría el aumento de glutamato (sintetizado en los astrocitos) y el empeoramiento del paciente, participando del resto de trastornos metabólicos (aumento de lactatos,...) asociados. Sin embargo, se han comprobado cambios adaptativos del ciclo glutamato-glutamina, para aumentar el débito neto de glutamina y reducir la posible toxicidad del glutamato, reduciendo la glutaminasa (síntesis de glutamato) y aumentando la glutamina-sintetasa (inactivación de glutamato).

Un aporte exógeno de glutamina elevando en un 50% los niveles plasmáticos de glutamina, no aumenta el glutamato cerebral. no existe pues una contraindicación para su uso en traumatismo craneal, aunque debe valorarse en las situaciones de máximo edema cerebral en traumatismos craneales cerrados.

## 7. CONCLUSIONES

- » La glutamina presenta efectos estrictamente nutricionales: balance nitrogenado y energético y efectos no-nutritivos: inmunomoduladores, antioxidantes,..., que proporcionan cada vez mayor interés a su papel como fármaco-nutriente.
- » En situaciones de estrés, agresión en traumáticos y/o quemados, la glutamina pasa a ser un aminoácido condicionalmente esencial que se ha de aportar por vía exógena ya que la producción endógena es incapaz de atender el aumento de necesidades de los tejidos
- » La vía parenteral permite la recuperación de los niveles plasmáticos de glutamina. Se administra suplementando las soluciones convencionales de NP con soluciones de dipéptido L-alanil-L-glutamina (di-peptiven®) a dosis de 0,5 g/Kg/día. Sin reportarse problemas de tolerancia a estas dosis.
- » Los efectos clínicos más habitualmente asociados a la administración de L-alanil-L-glutamina son: mejora del balance nitrogenado, mejora la resistencia a la insulina, menor morbimortalidad, disminución de infecciones, disminución de días de estancia en UCI y de hospitalización.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Heyland DK, Dhaliwal R, Day AG et als. Reducing Deaths due to Oxidative Stress (The REDOX 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.
2. Heyland DK, Dhaliwal R, Day AG et als. Optimizing the dose of glutamine dipeptides and antioxidants in critically ill patients: A phase I dose-finding study. JPEN. 2007, 31:109-118
3. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW et als. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. JPEN. 2003, 27:355-373
4. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P et al. ESPEN guidelines in parenteral nutrition: Surgery. Clin.Nutr. 2009, 28:378-386.
5. Singer P, Berger MM, Van der Berghe G et al. ESPEN guidelines in parenteral nutrition: Intensive Care. Clin.Nutr. 2009, 28:387-400.
6. Van Gossum A, Cabré E, Hebuterne X et al. ESPEN guidelines in parenteral nutrition: Gastroenterology. Clin.Nutr. 2009, 28:415-427.
7. Gianotti L, Meier R, Lobo DN et al. ESPEN guidelines in parenteral nutrition: Pancreas. Clin.Nutr. 2009, 28:428-435.
8. García de Lorenzo A. Glutamina: Puesta al día y controversias. Nutr.Clin en Medicina. 2008, 2:23-35
9. Bonet A, Grau T. La glutamina un aminoácido casi indispensable en el enfermo crítico. Med.Intensiva 2007, 31:402-406
10. Novak F, Heyland DK, Avenell A et al. Glutamine supplementation in serious illness: A systemic review of the evidence. Crit.Care Med. 2002, 30:2022-2029
11. Houdijk APJ, Rijnsburger ER, Janssens J et al. Randomized trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. Lancet 1998, 352:772-776
12. Dechelotte P, Hasselmann M, Cynober 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
13. Roth E. Nonnutritive effects of glutamine. J.Nutr. 2008, 138:2025S-2031S
14. Berg A, Bellander BM, Wanecek M et al. Intravenous glutamine supplementation to head trauma patients leaves cerebral glutamate concentration unaffected. Intensive Care Med. 2006, 32:1741-1746
15. Wischmeyer PE. The glutamine story: where are now? Curr.Opin.Crit.care 2006, 12:142-148
16. Werneremann J. Role of glutamine supplementation in critical patient. J.Curr.Opin.Anesth. 2008, 21:155-159



7. Tjader I, Berg A, Wernermann J et al. Exogenous glutamine. Compensating a shortage. *Crit. Care Med.* 2007; 35:S553-S556
18. Wischmeyer PE. Glutamine: Role in critical illness and ongoing clinical trials. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2008; 24:190-197
19. Wischmeyer PE. Glutamine: Mode of action in critical illness. *Crit. Care Med.* 2007; 36:S541-S544
20. Weimann A, Braga M, Harsanyi L et al. ESPEN guideline on enteral nutrition: Surgery. *Clin. Nutr.* 2006; 25:224-244
21. Kreyman KG, Berger MM, Deutz NEY et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: Intensive Care. *Clin. Nutr.* 2006; 25:210-223
22. Biolo G, Grimble G, Preiser JC et al. Position paper of the ESICM Working Group on Nutrition and Metabolism. Metabolic basis of nutrition in intensive care unit patients: ten critical questions. *Intensive Care Med.* 2002; 28:1512-1520
23. McClave SA, Martindale RG, Vanek V W and the ASPEN Board of Directors and the American College of Critical Care Medicine. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in adult critically ill patient. *JPN* 2009; 33:277-316
24. Grupo de Metabolismo y Nutrición SEMICYUC. Recomendaciones para la valoración nutricional y el soporte nutricional especializado de los pacientes críticos. *Nutr. Hosp.* 2005; 20(s2) 1-56
25. Pérez Bárcena J, Regueiro V, Crespi C, Marsé P 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.
26. Ger. Med. Sci. Guidelines in parenteral nutrition. 2009,7
27. Pérez Bárcena J, Regueiro V, Marsé P et al. Glutamine as a modulator of the immune system of critical care patients: Effect on toll-like receptor expression. A preliminary study. *Nutrition* 2008; 24:522-527
28. Furst P. New developments in glutamine delivery. *J. Nutr.* 2001; 131:2562S-2568S
29. Griffiths RD, Allen KD, Andrews FJ et al. Infection, multiple organ failure and survival in the intensive care unit: influence of glutamine supplemented parenteral nutrition on acquired infection. *Nutrition*, 2002; 18:546-552
30. Estivariz CF, Griffith DP, Luo M et al. Efficacy of parenteral nutrition supplemented with glutamine dipeptide to decrease hospital infections in critically ill surgical patients. *JPN* 2008; 32:389-402
- recursos en internet: Guías alemanas en nutrición parenteral 2009: [Egms.de/en/journals/gms/2009-7](http://Egms.de/en/journals/gms/2009-7) (en inglés). Guías canadienses 2009: [Criticalcarenutrition.com](http://Criticalcarenutrition.com)

## FICHA TÉCNICA:

1. Nombre del medicamento: Dipeptiven®. Principio activo: N(2)-L-alanil-L-glutamina. 2. Composición cualitativa y cuantitativa: 100 ml contienen: N(2)-L-alanil-L-glutamina 20 g (= 8,20 g L-alanina, 13,46 g L-glutamina) Agua c.s.p. 100 ml. Osmolaridad teórica: 921 mosmol/l. Acidez titulable: 90-105 mmol NaOH/l. Valor del pH: 5,4 - 6,0. 3. Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión. 4. Datos clínicos: 4.1. Indicaciones terapéuticas: Dipeptiven® está indicado como parte de un régimen de nutrición parenteral intravenosa como suplemento de soluciones de aminoácidos o de un régimen de infusión conteniendo aminoácidos, por ejemplo en pacientes en estados hipercatabólicos y / o hipermetabólicos. 4.2. Posología y método de administración: La dosificación depende de la gravedad del estado catabólico y del requerimiento de aminoácidos. En la nutrición parenteral, no se deberá exceder una dosis máxima diaria de 2 g de aminoácidos/kg peso corporal. En el cálculo, habrá que tener en cuenta el aporte de alanina y glutamina a través de Dipeptiven®; la proporción de aminoácidos aportados por Dipeptiven® no deberá ser superior al 20% del aporte total. Dosis diaria: 1,5 - 2,0 ml de Dipeptiven® por kg de peso corporal (equivalente a 0,3 - 0,4 g N(2)-L-alanil-L-glutamina por kg peso corporal). Esto corresponde de 100 a 140 ml de Dipeptiven® para un paciente de 70 kg peso corporal. Dosis máxima diaria: 2,0 ml (equivalente a 0,4 g de N(2)-L-alanil-L-glutamina) de Dipeptiven® por kg peso corporal. Con ello, los ajustes siguientes resultan para el aporte de aminoácidos a través de la solución vehículo: Requerimiento de aminoácidos 1,5 g/kg peso corporal por día: 1,2 g aminoácidos + 0,3 g N(2)-L-alanil-L-glutamina por kg peso corporal. Requerimiento de aminoácidos 2 g/kg peso corporal por día: 1,6 g aminoácidos + 0,4 g N(2)-L-alanil-L-glutamina por kg peso corporal. La velocidad de infusión depende de la velocidad de infusión de la solución vehículo y no deberá exceder 0,1 g de aminoácidos/kg peso corporal por hora. Dipeptiven® es una solución de infusión concentrada que no está diseñada para la administración directa. Deberá mezclarse con una solución vehículo de aminoácidos compatible o con un régimen de infusión conteniendo aminoácidos antes de la administración. Las soluciones mezcladas con una osmolaridad superior a 800 mosm/l deberán infundirse por vía venosa central. La concentración máxima de L-alanil-L-Glutamina en la solución mezclada y lista para su uso no deberá ser superior al 3,5% m/v. 4.3. Contraindicaciones: Dipeptiven® no deberá administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento creatinina < 25 ml/min.), con insuficiencia hepática grave, con acidosis metabólica grave o hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes. 4.4. Advertencias especiales y precauciones para el uso: Se recomienda monitorizar regularmente los parámetros de funcionamiento hepático en pacientes con insuficiencia hepática compensada. Dado que actualmente no se dispone de datos suficientes sobre la administración de Dipeptiven® a mujeres embarazadas o en período de lactancia y niños, no se recomienda la administración del preparado a estos grupos de pacientes. Deben controlarse los niveles de electrolitos séricos, la osmolaridad sérica, el balance hídrico, el equilibrio ácido-base así como los tests de función hepática (fosfatasa alcalina, ALT, AST) y los posibles síntomas de hiperamoniemia. Deben monitorizarse los niveles de los enzimas fosfatasa alcalina, GPT, GOT y bilirrubina, así como el balance ácido-base. La elección de una vena periférica o central depende de la osmolaridad final de la mezcla. El límite generalmente aceptado para una infusión periférica es aprox. 800 mosm/l, pero varía considerablemente con la edad y la condición general del paciente y las características de las venas periféricas. Dipeptiven® no debería utilizarse de forma continuada durante más de 9 días. 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: No se han descrito. 4.6. Uso durante el embarazo y la lactancia: Dipeptiven® no se debe administrar durante el embarazo y la lactancia. 4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y de manejar máquinas: No aplica. 4.8. Efectos secundarios: No se han descrito. 4.9. Sobredosis:

Como en el caso de otras soluciones de infusión, se pueden producir escalofríos, náuseas y vómitos si se excede la velocidad de infusión para Dipeptiven®. En este caso, la infusión se debe interrumpir inmediatamente. 5. Propiedades farmacológicas: 5.1. Propiedades farmacodinámicas: El dipéptido N(2)-L-alanil-L-glutamina es fraccionado de manera endógena en los aminoácidos glutamina y alanina y permite el aporte de glutamina a través de soluciones de infusión para la nutrición parenteral. Los aminoácidos liberados entran como nutrientes en sus reservas corporales correspondientes y se metabolizan de acuerdo con los requerimientos del organismo. En muchos casos en los que la nutrición parenteral está indicada se suele producir un agotamiento de glutamina, que es contrarrestado por los regímenes nutritivos de infusión que contienen glutamina. 5.2. Propiedades farmacocinéticas: N(2)-L-alanil-L-glutamina se fracciona rápidamente en alanina y glutamina después de la infusión. En el hombre, se determinaron vidas medias de entre 2,4 y 3,8 min (4,2 min en insuficiencia renal terminal) y un aclaramiento plasmático de entre 1,6 y 2,7 l/min. La desaparición del dipéptido fue acompañado por un aumento equimolar de los aminoácidos libres correspondientes. La hidrólisis probablemente tiene lugar exclusivamente en el espacio extracelular. La eliminación renal de N(2)-L-alanil-L-glutamina durante la infusión constante está por debajo del 5% y con ello es idéntica con la de los aminoácidos infundidos. 5.3. Datos preclínicos de seguridad: Toxicidad aguda y subcrónica: Se realizó una matriz de ensayos de determinación de dosis en ratas y perros durante 1 a 7 días. En las ratas, la infusión de 50 ml/kg p.c. de una solución al 10%, 15%, 20% y 30% de N(2)-L-alanil-L-glutamina durante 4 h/día causó espasmos tónicos, ritmo respiratorio aumentado y muerte. La infusión de 50 ml/kg p.c. de soluciones al 10% (5 g de N(2)-L-alanil-L-glutamina/kg p.c.) provocó áreas necróticas en el lugar de la infusión, peso corporal reducido y coloración amarilla de los riñones en las ratas (6 h/día) y un aumento temporal del ritmo cardíaco en los perros (8 h/día). Se realizaron investigaciones en perros (8 h/día) y en ratas (6 h/día) con 0,5 y 1,5 g de N(2)-L-alanil-L-glutamina/kg p.c. por día, administrados por vía i.v. durante 13 semanas y con 4,5 g de N(2)-L-alanil-L-glutamina/kg p.c. por día, administrados por vía i.v. durante 6 semanas. En los perros, se produjeron vómitos. Con la dosis alta, se observaron calambres tónicos o tónico-clónicos, salivación aumentada, ataxia, sedación y posición lateral. Potencial mutagénico y tumorigénico: Ensayos in vitro y in vivo no dieron indicaciones de un potencial mutagénico. No se realizaron estudios investigando el potencial tumorigénico. No hay razón de esperar efectos carcinogénicos. Toxicidad reproductiva: En ensayos con animales, no se observaron indicaciones de lesiones teratogénicas u otras lesiones embriotóxicas y peripostnatales hasta una dosis de 1,6 g de N(2)-L-alanil-L-glutamina/kg p.c. por día. Tolerancia local: Después de la infusión i.v. repetida de N(2)-L-alanil-L-glutamina (solución al 5 y al 10%) durante 13 semanas, se produjeron reacciones de intolerancia en los lugares de infusión (hinchazones, decoloraciones, necrosis) en las ratas y los perros a partir de 0,5 g/kg p.c. Histopatológicamente, se observaron reacciones inflamatorias inducidas por la sustancia con dermatitis purulenta necrotizante ligera a grave y osteomalacia de las vértebras del rabo, tromboflebitis y periflebitis en las ratas. En el perro, se observaron reacciones inflamatorias perivasculares y en ocasiones bloqueo vascular. Los ensayos de tolerancia local realizados en el perro después de una administración única, intraarterial, paravenosa e intramuscular no dieron indicaciones para reacciones de intolerancia insólitas en casos de administración incorrecta. 6. Datos farmacéuticos: 6.1. Listado de excipientes: Agua para inyección. 6.2. Incompatibilidades: Al mezclarse con una solución vehículo, es imprescindible asegurar la inyección bajo condiciones higiénicas, una mezcla minuciosa y la compatibilidad. No se deben añadir otros medicamentos a la mezcla. Dipeptiven® no se debe almacenar después de la adición de otros componentes. 6.3. Caducidad: 36 meses en el envase original. Usar inmediatamente después de la apertura del frasco. 6.4. Precauciones especiales para el almacenamiento: Almacenar a temperatura ambiente (20°C) 6.5. Naturaleza y contenido de los envases: Frascos de vidrio de 50 ml y de 100 ml 6.6. Instrucciones de uso y de manejo: Dipeptiven® es una solución de infusión concentrada que no está diseñada para la administración directa. La adición del concentrado a la solución de aminoácidos antes de la administración deberá realizarse bajo condiciones asépticas, asegurando que el concentrado se diluya bien. Las partes de solución no utilizadas deben desecharse. Dipeptiven® se infunde en una solución vehículo. Una parte de volumen de Dipeptiven® se debe mezclar con 5 partes de volumen de solución vehículo como mínimo (ver tabla). La concentración máxima durante la terapia deberá ser del 3,5% de N(2)-L-alanil-L-glutamina. 6.7. Nombre y razón social permanente del titular de la autorización de comercialización. FRESENIUS Kabi Deutschland GmbH. 61346 Bad Homburg v.d.H. ALEMANIA. 7. Número de la autorización de comercialización: 61.771.8. Fecha de autorización/ Revalidación: Septiembre 1997. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN. Con receta médica. Uso hospitalario. CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL SNS. Financiado por el SNS. Aportación normal. Fecha elaboración del material: mayo 2010

i. Dechelotte 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 Vol. 34, No. 3. ii. Zheng et al. Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2006 December 14; 12(46): 7537-7541. iii. Jiang et al. The impact of glutamine dipeptides on outcome of surgical patients: systematic review of randomized controlled trials from Europe and Asia. iv. Bakalar et al. Parenterally administered dipeptide alanyl-glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple-trauma patients. *Crit Care Med* 2006 Vol. 34, No. 2. v. Novak et al. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002;30(9):2022-29. vi. Canadian Clinical Guidelines for Nutrition Support in Adult Critically Ill Patients, January 2009

