

La glutamina, un aminoácido casi indispensable en el enfermo crítico

A. BONET^a Y T. GRAU^b

^aServicio de Medicina Intensiva. Hospital Josep Trueta. Girona. España.

^bServicio de Medicina Intensiva. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid. España.

La glutamina es el aminoácido más abundante del organismo y está implicada en numerosos procesos del metabolismo intermediario, sobre todo en la síntesis de aminoácidos y purinas, en el ciclo de los ácidos tricarbónicos y en la generación de urea. 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. Los niveles bajos de glutamina se asocian con alteraciones de la función inmune, con cambios en la estructura y función de la mucosa intestinal y del tejido linfático asociado, con disminución de la capacidad oxidante y con modificaciones de la sensibilidad a la insulina en el enfermo grave. La administración de suplementos clínicos de glutamina, tanto por vía enteral como parenteral, han dado resultados contradictorios pero, en su mayor parte, apoyan la hipótesis de que los aportes de glutamina pueden modificar la morbimortalidad de los enfermos graves. Quedan cuestiones pendientes de resolver como la dosis adecuada y la vía de administración, y más importante, definir aquellos subgrupos de pacientes que pueden beneficiarse más de su empleo.

PALABRAS CLAVE: *glutamina, nutrición parenteral, nutrición enteral, enfermo crítico.*

GLUTAMINE, AN ALMOST ESSENTIAL AMINO ACID IN THE CRITICALLY ILL PATIENT

Glutamine is the most abundant amino acid in the human body and plays an important role in a number of metabolic pathways. Specifically, it is involved in amino acid and nucleotide synthesis, in the tricarboxylic acid cycle and in ureagenesis. Glutamine has been classified as a non-essential amino acid because the body can synthesize it, but under severe clinical conditions, the pool of glutamine is depleted and could be considered as conditionally essential. Low levels of glutamine are associated with a decrease in the immune response, changes in the structure and function of the intestinal mucosa and the gut associated lymphoid tissue, a decreased anti-oxidant capacity and changes of the insulin sensitivity in critically ill patients. Administration of supplemental glutamine by enteral or parenteral route has produced controversial results. Most of the studies published support the hypothesis that glutamine can change the morbidity-mortality of the critically ill patients. There are unresolved questions related to the dose of glutamine and the best way to administer it, and particularly the subgroups of patients who will really benefit from this treatment.

KEY WORDS: *glutamine, parenteral nutrition, enteral nutrition, critically ill patient.*

Correspondencia: Dr. A. Bonet.
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Universitario de Girona Doctor Josep Trueta.
Carretera de Francia, s/n.
17007 Girona. España.
Correo electrónico: Uci.abonet@htrueta.scs.es

Manuscrito aceptado el 31-VIII-2006.

La glutamina es el aminoácido no esencial más abundante del organismo y está implicada 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»¹. 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 mortalidad². En este artículo discutiremos el papel de la glutamina en el metabolismo intermediario y cómo afecta el descenso de sus niveles a la función inmune, a la función de barrera de la mucosa intestinal, a su potencial antioxidativo y a los efectos reguladores sobre el metabolismo de la glucosa dependiente de la insulina. Asimismo, valoraremos los resultados de los últimos estudios clínicos publicados en el paciente grave.

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 dehydrogenase (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 nutriente³. La síntesis y degradación de la glutamina está regulada por dos enzimas, la glutaminasa, que cataliza la hidrólisis de glutamina a glutamato y amonio, y la sintetasa de glutamina, a partir de glutámico y amonio. Muchos órganos son consumidores netos de glutamina (mucosa intestinal, linfocitos y células tubulares renales), otros son 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 extrahepáticas⁴. 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 intestinal⁵.

LA GLUTAMINA EN LA ENFERMEDAD GRAVE

Como hemos visto, 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 cirugía⁶, la sepsis⁷, un trauma mayor⁸, o una quemadura grave⁹. Esta disminución de los niveles plasmáticos se ha correlacionado con un aumento de la mortalidad¹.

La glutamina es un sustrato energético básico para los linfocitos y los macrófagos y es un precur-

sor de los nucleótidos. La actividad fagocítica aumenta de forma dosis-dependiente a la administración de glutamina¹⁰ y mejora la apoptosis¹¹. Este efecto dosis-dependiente también aparece cuando se mide la expresión de HSP (*heat shock proteins*)¹². Diversos estudios han demostrado que la administración de glutamina mejora la funcionalidad de los linfocitos y su respuesta tras un trasplante autólogo de médula ósea¹³. 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^{14,15}. 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 mismas¹⁶. Sin embargo, estos hallazgos no se han podido corroborar en estudios clínicos^{17,18}.

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 exógena¹⁹. De igual modo, la taurina depende de los niveles plasmáticos de glutamina y la administración de la misma los normaliza. La taurina desempeña un papel importante en la captación de oxidantes clorados y tiene un efecto osmorregulador celular²⁰. La lesión intestinal por isquemia-reperusión 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^{21,22}.

También se ha asociado la administración de glutamina con un mejor control de la glucemia mediada por insulina²³. 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^{24,25}. Estos hallazgos son limitados por el momento y no permiten determinar la eficacia real de la glutamina sobre la resistencia a la insulina.

USO CLÍNICO DE LA GLUTAMINA

Desde los primeros datos clínicos publicados²⁶ 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 estudio de 363 pacientes se administró por vía enteral una dosis diaria de 19 g de glutamina²⁷. 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 días²⁸. 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 quirúrgicos²⁹. 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 días³⁰. Dos estudios de aparición reciente, uno comparativo, randomizado y ciego con dipéptido de glutamina a dosis de 0,5 g/kg en enfermos críticos con nutrición parenteral, consigue demostrar una reducción de las complicaciones infecciosas y una mejor tolerancia metabólica en el sentido de un mejor control de la glucemia³¹. Al contrario, el otro estudio realizado en enfermos traumáticos y quirúrgicos graves nutridos por vía enteral, con tres grupos distintos de intervención nutricional, uno con dieta estándar, otro con dieta estándar más 0,6 g/kg de glutamina y otro con dieta inmunomoduladora más 0,6 g de glutamina, no demuestra mejoría en la mortalidad ni en los objetivos secundarios planteados³².

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^{29,30,33}. 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 críticos³⁴.

Otro interesante aspecto del uso de glutamina es la vía por la que debe administrarse. Inicialmente, parecía que la administración de glutamina por vía enteral ofrecía mayores ventajas al considerar que podía tener un efecto local sobre el enterocito, y ofrecía una mayor estabilidad en las mezclas, pero

TABLA 1. Estudios randomizados que evalúan la administración de 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

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

los estudios clínicos y experimentales indican una mayor eficacia de la administración de dipéptidos de glutamina en nutrición parenteral. El metaanálisis anteriormente citado²⁹ concluye que la administración por vía parenteral de glutamina disminuye la mortalidad y la estancia hospitalaria, pero esta opinión es difícil de sostener, ya que los trabajos que se analizan comparan los enfermos tratados con nutrición enteral más glutamina con un grupo control tratado con nutrición enteral, y los enfermos tratados con NPT más glutamina, con un grupo control tratado con NPT. En resumen, hay evidencias de que tanto la glutamina administrada por vía enteral como por vía parenteral son efectivas para contener la depleción sistémica de este aminoácido que se produce en el enfermo grave. La administración enteral facilitaría su disponibilidad en el área esplácnica y la administración parenteral suministraría glutamina a todo el organismo.

En la tabla 1 se muestran los estudios más relevantes publicados desde el año 2000 y que han sido repetidamente analizados en la literatura. Los resultados apoyan, en general, la hipótesis de que la glutamina puede mejorar los desenlaces de los pacientes graves, sobre todo reducir las infecciones nosocomiales. Más difícil es demostrar una disminución de la mortalidad que sólo aparece en un estudio. Como se puede apreciar, todos estos estudios adolecen de homogeneidad en el tipo de pacientes estudiados, en la dosis administrada y en la vía de administración. Parece claro que dosis de glutamina por encima de 0,5 g/kg/día administradas por vía parenteral tienen un efecto beneficioso mayor que dosis menores. Respecto a la vía de administración, es preciso recordar que la glutamina es un sustrato energético de la mucosa intestinal donde es metabolizada y no absorbida, por ello los mejores resultados se consiguen en aquellos estudios que emplean dosis más altas.

La glutamina es un sustrato prometedor y puede convertirse en el primer farmaconutriente con eficacia demostrada. Necesitamos conocer más de su farmacocinética en los enfermos graves para determinar la dosis más eficaz. Lógicamente, las dosis empleadas deben ser las suficientes para normalizar los niveles plasmáticos. A nivel práctico parece que son necesarias dosis superiores a 20 g/día o 0,5 g/

kg/día para normalizar dichos niveles. Por otro lado, la vía parenteral es más fiable que la enteral, debido a que no se producen pérdidas por la utilización de la glutamina como sustrato energético de las células de la mucosa intestinal. Sin embargo, la vía enteral puede ser más útil para restaurar la funcionalidad de la misma, en el caso de las mucositis o en la lesión intestinal por isquemia-reperusión. Existen poblaciones de pacientes en las que se ha demostrado un beneficio claro, como es el caso de los pacientes quirúrgicos, traumáticos y aquellos sometidos a un trasplante autólogo de médula ósea. Existen en la actualidad dos estudios multicéntricos en marcha, uno escandinavo y otro español, que quizá aporten más datos en poblaciones heterogéneas de pacientes graves.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Lacey JM, Wilmore DW. Is glutamine a conditional essential amino acid? *Nutr Rev*. 1990;48:297-309.
- 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*. 2001;27:84-90.
- Abcouver SF, Bode P, Souba WW. 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.
- Souba WW, Smith RJ, Wilmore DW. Glutamine metabolism by the intestinal tract. *JPEN*. 1985; 9:608-17.
- Neu J, DeMarco V, Li N. Glutamine: clinical applications and mechanisms of action. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002;5:69-75.
- Wernerman J, Hammarqvist F, Ali MR, Vinnars E. Glutamine and alpha-ketoglutarate but not branched amino-acids reduce the loss of muscle glutamine after surgical trauma. *Metabolism*. 1989;38:63-6.
- Planas M, Schwartz S, Arbos MA, Farrjol M. Plasma glutamine levels in septic patients. *JPEN*. 1993;17:299-300.
- Wilmore DW. The effect of glutamine supplementation in patients following elective surgery and accidental injury. *J Nutr*. 2001;131:2543S-9S.
- Parry-Billings M, Evans J, Calder PC, Newsholme EA. Does glutamine contribute to immunosuppression after major burns? *Lancet*. 1990;336:523-5.

10. O'Riordain MG, Fearon KC, Ross JA, Rogers P, Falconer JS, Bartolo DC, et al. Glutamine-supplemented total parenteral nutrition enhances T-lymphocyte response in surgical patients undergoing colorectal resection. *Ann Surg.* 1994;220:212-21.
11. Yeh SL, Yeh CL, Lin MT, Lo PN, Chen WJ. Effects of glutamine-supplemented total parenteral nutrition on cytokine production and T cell population in septic rats. *JPEN.* 2001;25:269-74.
12. 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.* 2003;19:1-6.
13. Ordóñez González FJ, Jiménez Jiménez FJ, Delgado Pozo JA. Parenteral nutrition in hematologic patients treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Nutr Hosp.* 2000;15 Suppl 1:114-20.
14. Ding LA, Li JS. Effects of glutamine on intestinal permeability and bacterial translocation in TPN-rats with endotoxemia. *World J Gastroenterol.* 2003;9:1327-32.
15. Li J, Langkamp-Henken B, Suzuki K, Stahlgren LH. Glutamine prevents parenteral nutrition-induced increases in intestinal permeability. *JPEN.* 1994;18:303-7.
16. Ziegler TR, Bazargan N, Leader LM, Martindale RG. Glutamine and the gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2000;3:355-62.
17. Spaeth G, Gottwald T, Haas W, Holmer M. Glutamine peptide does not improve gut barrier function and mucosal immunity in total parenteral nutrition. *JPEN.* 1993;17:317-23.
18. Conejero R, Bonet A, Grau T, Esteban A, Mesejo A, Montejo JC, et al. Effect of a glutamine-enriched enteral diet on intestinal permeability and infectious morbidity at 28 days in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome: A randomized, single-blind, prospective, multicenter study. *Nutrition.* 2002;18:716-21.
19. Flaring UB, Rooyackers OE, Wernerman J, Hammarqvist F. Glutamine attenuates post-traumatic glutathione depletion in human muscle. *Clin Sci (Lond).* 2003;104:275-82.
20. Boelens PG, Houdijk AP, de Thouars HN, Teerlink T, van Engeland MI, Haarman HJ, et al. Plasma taurine concentrations increase after enteral glutamine supplementation in trauma patients and stressed rats. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:250-6.
21. Ikeda S, Zarzaur BL, Johnson CD, Fukatsu K, Kudsk KA. Total parenteral nutrition supplementation with glutamine improves survival after gut ischemia/reperfusion. *JPEN.* 2002;26:169-73.
22. Fukatsu K, Ueno C, Hashiguchi Y, Hara E, Kinoshita M, Mochizuki H, et al. Glutamine infusion during ischemia is detrimental in a murine gut ischemia/ reperfusion model. *JPEN.* 2003;27:187-92.
23. Borel MJ, Williams PE, Jabbour K, Levenhagen D, Kaizer E, Flakoll PJ. Parenteral glutamine infusion alters insulin-mediated glucose metabolism. *JPEN.* 1998;22:280-5.
24. Mithieux G. New data and concepts on glutamine and glucose metabolism in the gut. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001;4:267-71.
25. Bakalar B, Duska F, Pacht J, Fric M, Otahal M, Pazout J, et al. Parenteral glutamine infusion alters insulin-mediated glucose metabolism. *Crit Care Med.* 2006;34:381-6.
26. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, Scheltinga M, Hortos K, Bye R, et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med.* 1992;116:821-8.
27. 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.* 2003;29:1710-6.
28. Goeters C, Wenn A, Mertes N, Wempe C, Van Aken H, Stehle P, et al. Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6 month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002;30:2032-7.
29. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med.* 2002;30:2022-9.
30. García de Lorenzo A, Zarazaga A, García Luna PP, Gonzales-Huix F, López Martínez J, Millán A, et al. Clinical evidence for enteral nutritional support with glutamine: A Systematic review. *Nutrition.* 2003;19:805-11.
31. 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.
32. Saalwachter A, Welcutts KF, Clavedge JA, Evans HL, Radigar AE, O'Donnell KB, et al. Does the addition of glutamine enteral feeds affect patients mortality. *Crit Care Med.* 2005;33:2501-6.
33. Wischmeyer PE. Clinical Applications of L-Glutamine: past, present, and Future. *Nutr Clin Pract.* 2003;18:377-85.
34. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2006;25:210-23.
35. Brantley S, Pierce J. Effect of enteral glutamine on trauma patients. *Nutr Clin Pract.* 2000;15:S13.
36. Wischmeyer PE, Lynch J, Liedel J, Wolfson R, Riehm J, Gottlieb L, et al. Glutamine administration reduces Gram-negative bacteremia in severely burned patients: A prospective, randomized, double-blind trial versus isonitrogenous control. *Crit Care Med.* 2001;29:2075-80.
37. Garrel D, Paternaude J, Nedelec B, Dorais J, Champoux J, D'Elia M, et al. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burns patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled clinical trial. *Crit Care Med.* 2003;31:2444-9.
38. Peng X, Yan H, You Z, Wang P, Wang S. Glutamine granule-supplemented enteral nutrition maintains immunological function in severely burned patients. *Burns.* 2006;32:589-93.