

## Artículo

# Contribución del soporte nutricional al tratamiento de las alteraciones neuro-musculares del paciente crítico

J. C. Montejo González

*Medicina Intensiva. Hospital 12 de Octubre. Madrid.*

### Resumen

Las alteraciones neuromusculares que tienen lugar en el paciente crítico han sido atribuidas a factores como la situación séptica, la liberación de mediadores inflamatorios o el empleo de fármacos que afectan desfavorablemente a la función neuro-muscular. El papel de factores metabólicos y nutricionales en el desarrollo de esta patología ha recibido poca atención. En la actualidad, el empleo de protocolos de control intensivo de la glucemia podría tener gran interés en la prevención de las alteraciones neuro-musculares de los pacientes críticos. Los mecanismos exactos de la implicación de la hiperglucemia en esta patología son, todavía, desconocidos, aunque la evidencia de los datos procedentes de la investigación es importante. La miopatía caquetizante (atrofia muscular) tiene lugar de manera habitual como consecuencia de los cambios obligados por la respuesta metabólica al estrés. El efecto del aporte de nutrientes sobre la ganancia de masa muscular es muy limitado, por lo que deben estudiarse otras acciones dirigidas a recuperar, de manera más rápida, la masa muscular perdida. Deben evitarse pautas agresivas de renutrición con objeto de prevenir el síndrome de realimentación y el consiguiente mayor deterioro de la función muscular. El aporte de substratos específicos, como la glutamina, podría tener un efecto beneficioso en la recuperación de las alteraciones neuro-musculares del paciente crítico. No obstante, no existen aún datos para justificar su empleo si el único objetivo es la recuperación de la función neuro-muscular.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:118-22)

Palabras clave: *Soporte nutricional. Alteraciones neuro-musculares. Paciente crítico.*

La polineuropatía del paciente crítico (PPC) y la miopatía del paciente crítico (MPC), dos entidades que pueden aparecer de manera conjunta o separada en un mismo paciente, presentan una frecuencia que habi-

---

**Correspondencia:** Juan C. Montejo González  
Medicina Intensiva. Unidad Polivalente 2ª  
Hospital 12 de Octubre  
Glorieta de Málaga, s/n.  
28041 Madrid  
E-mail: jmontejo.hdoc@salud.madrid.org

### CONTRIBUTION OF NUTRITIONAL SUPPORT TO TREATMENT NEUROMUSCULAR IMPAIRMENTS OF CRITICALLY ILL PATIENTS

#### Abstract

Neuromuscular impairments occurring in the critically ill patient have been attributed to factors such as sepsis, release of inflammatory mediators, or the use of drugs unfavorably affecting neuromuscular function. The role of metabolic and nutritional factors in the development of this condition has received little attention. Currently, the use of protocols of intensive glycemia monitoring might be of great interest in preventing neuromuscular impairments in critically ill patients. The precise mechanisms of hyperglycemia involvement in this condition are still unknown, although evidence from research data is important. Cachectic myopathy (muscle atrophy) usually is the result of the obliged changes of metabolic response to stress. The effect of nutrients intake on muscle mass gaining is very limited, so that other actions aimed at more rapidly recovering lost muscle mass should be studied. Aggressive re-nutrition schedules should be avoided in order to prevent re-nutrition syndrome and further deterioration of muscle function. Intake of specific substrates, such as glutamine, might have a beneficial effect on recovering neuromuscular impairments in the critically ill patient. However, there are still no data to justify its use if the only purpose is to recover neuromuscular function.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:118-22)

Key words: *Critically ill patient. Polyneuropathy. Myopathy. Hyperglycemia. Hypophosphatemia. Glutamine.*

tualmente es infravalorada<sup>1,2</sup>. En pacientes con disfunción multiorgánica secundaria a sepsis esta cifra puede ser hasta del 70% de los casos<sup>3</sup>.

Su patogénesis suele obedecer a múltiples factores, entre los que cabe destacar la sepsis, el tiempo de estancia en UCI, la hiperglucemia, la hipoalbuminemia o el tratamiento con diferentes fármacos como esteroides, aminoglicósidos o relajantes musculares. Bolton y cols.<sup>4</sup>, en la descripción original del síndrome de polineuropatía del paciente crítico, indicaron que podía descartarse la pre-

sencia de déficits nutricionales en la etiología del cuadro. Desde entonces, la implicación de aspectos metabólicos y nutricionales en la PPC/MPC ha recibido una atención anecdótica, tanto desde el punto de vista de su implicación etiológica como en los posibles aspectos terapéuticos.

Entre los mecanismos que se describen para la prevención de la PPC o de la MPC se citan la prevención del SRIS (algo prácticamente imposible de conseguir dado que su presencia es habitual en los pacientes al ingreso en UCI), las medidas de soporte para estabilizar la situación de shock con la mayor brevedad posible y la limitación de tratamiento farmacológico con esteroides o relajantes musculares. Una vez que el cuadro clínico de la PPC o la MPC están establecidos, las medidas de tratamiento son muy limitadas y se reducen al tratamiento de la enfermedad de base (SDMO, Sepsis), el seguimiento cuidadoso del proceso de retirada de la ventilación mecánica y las medidas de fisioterapia y rehabilitación. No obstante, como ya se ha indicado, el papel del soporte nutricional no ha sido motivo de atención especial al considerar la PPC/MPC.

### **Papel del soporte nutricional en el desarrollo de la PPC /MPC**

Algunos autores han sugerido que el soporte nutricional podría tener un efecto perjudicial sobre la función de los nervios periféricos, debido a la producción de alteraciones en el metabolismo hidrocárbónico y lipídico<sup>56</sup>. Estas alteraciones consistirían en la depleción del fosfato intracelular inducida por la hiperglucemia secundaria a la nutrición parenteral, el estrés oxidativo que puede resultar de la infusión lipídica con elevado contenido en ácidos grasos poliinsaturados o el incremento en la producción de eicosanoides proinflamatorios así mismo resultantes de la infusión lipídica. Garnacho y cols.<sup>7</sup>, en un estudio prospectivo realizado sobre 73 pacientes sépticos, mostraron que la nutrición parenteral fue uno de los factores estadísticamente relacionados, con el desarrollo de PPC, aunque no pudieron apreciar diferencias en la frecuencia de PPC en función del tipo de infusión lipídica utilizada. La relación entre el soporte nutricional, enteral o parenteral, y el desarrollo de PPC/MPC no ha sido demostrada en otros estudios.<sup>8,9</sup>

Si bien el efecto directo del soporte nutricional sobre el desarrollo de la PPC/MPC es discutido, existen actualmente datos que indican que el mantenimiento de una situación de hiperglucemia puede ser un importante factor en la producción de esta patología. Witt y cols.<sup>3</sup>, utilizando estudios electrofisiológicos en pacientes sépticos con disfunción multiorgánica, mostraron la relación existente entre los niveles elevados de glucemia y el deterioro de la función de los nervios periféricos, sugiriendo el posible efecto “tóxico” de la hiperglucemia sobre la función nerviosa. Posteriormente, en el ya clásico estudio sobre la hiperglucemia, Van den Berghe y cols.<sup>10</sup> pudieron apreciar que entre los efectos beneficiosos del control intensivo de la glucemia en los pacientes críticos se encontraba el de la reducción de la incidencia de PPC en un 44%, en comparación con el grupo control.

### **Control de la glucemia como prevención de la PPC/MPC**

Existen cada vez más pruebas de que el control intensivo de la glucemia en pacientes críticos es una medida eficaz para reducir la incidencia de la PPC/MPC. Van den Berghe y cols.<sup>11</sup> han publicado recientemente un análisis centrado en los efectos neurológicos del protocolo de control de glucemia, en un subgrupo de pacientes de la población total publicada previamente. En una población de 405 pacientes con estancia en UCI prolongada (mayor de 7 días) han podido constatar, mediante seguimiento con electrogramas periódicos, que el control estricto de la glucemia consiguió una reducción del 49% en la frecuencia de PPC/MPC, lo que se acompañaba de menor dependencia de la ventilación mecánica.

El mecanismo exacto para explicar el efecto protector del control de la glucemia sobre la función del sistema nervioso periférico es aún desconocido. Se ha sugerido, si bien de manera especulativa, que el efecto protector se ejerce a través de la prevención del daño mitocondrial que puede ser inducido por la hiperglucemia. También se ha indicado la hipótesis de que el efecto protector del control estricto de la glucemia sobre la PPC/MPC se encuentra en relación con modificaciones en otros ejes hormonales (hormona del crecimiento/IGF)<sup>12</sup>.

### **Efectos de la intervención nutricional en la miopatía atrófica**

Con independencia de la miopatía del paciente crítico, en muchos casos puede desarrollarse una miopatía secundaria a atrofia muscular resultante de la interacción de tres factores: inactividad, efectos metabólicos de la situación de estrés e inadecuada ingesta de nutrientes. Las características de la respuesta metabólica al estrés, especialmente el hipermetabolismo a expensas de masa muscular, dan lugar a que la atrofia muscular que tiene lugar en los pacientes críticos sea superior a la que podría esperarse de una mera situación de inactividad o reposo muscular prolongado. Además de la pérdida de masa muscular, han sido descritos cambios en los gradientes iónicos transmembrana que pueden contribuir a la afectación funcional del tejido muscular en estos pacientes<sup>13</sup>. La repercusión de la pérdida de masa muscular sobre la supervivencia de los pacientes es importante: una pérdida del 5% puede conducir a alteraciones funcionales en tanto que la pérdida del 20% de masa muscular ha sido asociada a incremento de complicaciones graves y aumento de la mortalidad.

En los pacientes críticos, esta miopatía “por desuso” o “caquectizante”, puede diferenciarse de la miopatía del paciente crítico (MPC) mediante pruebas funcionales (el estudio electrofisiológico puede ser normal) y biopsia muscular (que también puede ser normal). El diagnóstico de “miopatía caquética” es un diagnóstico de exclusión, una vez descartadas otras complicaciones musculares que pueden afectar al paciente crítico.

Desde un punto de vista teórico, esta miopatía atrófica debería poder ser limitada mediante el aporte de substratos y responder de manera rápida al soporte nutricional: la alteración de la función muscular como consecuencia de la desnutrición y su recuperación tras la ingesta de nutrientes ha sido mostrada por varios autores<sup>14</sup>. No obstante, la pérdida de proteínas corporales es difícil de controlar en las fases iniciales de la enfermedad grave: a pesar del soporte nutricional, los pacientes mantienen una situación de hipercatabolismo con balance nitrogenado persistentemente negativo<sup>15</sup>. Esta situación está dirigida a la liberación de aminoácidos para la síntesis de proteínas viscerales y para la neoglucogénesis (un mecanismo que forma parte de la respuesta metabólica al estrés) pero, en contrapartida, supone una pérdida continuada de masa muscular que se mantiene mientras persista la situación de agresión metabólica.

La recomendación para el empleo de aportes hiperproteicos por vía enteral o parenteral en los pacientes críticos está basada en el aumento de requerimientos proteicos respecto a la situación basal que tiene lugar en estos casos. Este incremento está destinado a limitar el hipercatabolismo y a contribuir, en lo posible, al mantenimiento de una síntesis proteica incrementada. El efecto del aporte proteico sobre la recuperación de la masa muscular depende de la dosis aportada, la fórmula utilizada y la cantidad y calidad de aporte de substratos no proteicos<sup>16</sup>. Asimismo existen diferencias en relación con la edad de los pacientes: en pacientes jóvenes se aprecia un incremento en la síntesis proteica muscular que es proporcional al aporte, en tanto que en pacientes ancianos un incremento similar sólo puede obtenerse si se aumenta la cantidad de aminoácidos administrada. Desde un punto de vista clínico, podría sugerirse que los pacientes ancianos requieren mayor aporte proteico para conseguir una adecuada respuesta en la estimulación de la síntesis proteica.

Cabría pensar en un efecto llamativo del aporte de nutrientes sobre la recuperación de la masa muscular y la normalización de las alteraciones funcionales en los pacientes afectados de PPC/MPC. Sin embargo, no existen estudios que hayan valorado específicamente este aspecto. Los estudios que analizan los efectos de la suplementación nutricional en pacientes críticos no han investigado cuál es el efecto sobre la PPC/MPC ni sobre la morfología o la función muscular de estos pacientes.

### **Efectos de la renutrición sobre la función muscular. Síndrome de realimentación**

El músculo esquelético es considerado como un sistema con gran actividad metabólica: supone aproximadamente el 40% del consumo de oxígeno en condiciones de reposo. No es de extrañar, por ello, que alteraciones significativas en el balance energético, como las apreciadas durante la desnutrición o la renutrición, puedan afectar de manera importante tanto a la morfología como a la función del tejido muscular

esquelético. Tanto la desnutrición como la renutrición inadecuada de pacientes previamente desnutridos pueden afectar precozmente a la función muscular antes de que puedan apreciarse cambios morfológicos.

Las modificaciones electrofisiológicas responsables de la disfunción muscular en estas situaciones están relacionadas con cambios en los gradientes iónicos transmembrana y en la alteración del equilibrio hídrico transcelular, que dan lugar a un incremento en el contenido hídrico total del tejido muscular<sup>17</sup>. Este edema tisular no es reversible con la realimentación de pacientes malnutridos, lo que indica que los mecanismos desarrollados en el tejido muscular tras la acción del estrés metabólico, la inactividad y el ayuno son complejos y su reversión requiere un manejo cuidadoso. Además de estas alteraciones en el balance hídrico tisular, existen datos que demuestran que la insuficiente ingesta de nutrientes, incluso a corto plazo, se asocia con alteraciones en el contenido iónico intra y extra celulares en el tejido muscular: depleción intracelular de potasio, aumento en el contenido de calcio y alteraciones en el gradiente de Na, Mg y fósforo<sup>18</sup>.

La pérdida de masa muscular en pacientes críticos se desarrolla en un breve periodo de tiempo. No obstante, su recuperación requiere un periodo mucho más prolongado. Ello se debe a que la actividad metabólica del organismo agredido requiere la liberación de substratos provenientes del tejido muscular también en la fase de cicatrización, por lo que la ganancia neta de masa muscular sólo puede tener lugar una vez que el organismo ha regresado a la fase previa a la agresión aguda.

Las investigaciones realizadas para valorar el metabolismo proteico muscular en respuesta al aporte de nutrientes tras situaciones de agresión indican, de manera unánime, esta relativa independencia del proceso anabólico muscular y el aporte de nutrientes y sus diferencias con la renutrición tras el ayuno<sup>19</sup>.

El síndrome de realimentación<sup>20</sup> puede desarrollarse como respuesta al inicio del soporte nutricional en pacientes previamente desnutridos. Las formas más graves del síndrome pueden conducir a la muerte de los pacientes debido a desequilibrios hidroelectrolíticos que pueden originar disfunción neurológica y cardiovascular graves. La causa principal del cuadro clínico es la hipofosfatemia, originada por el incremento en el consumo de fósforo, y su desplazamiento intracelular como consecuencia de la utilización de la glucosa aportada, dando lugar a la situación de hipofosfatemia grave. Uno de los principales componentes del síndrome de realimentación es la afectación neuro-muscular, que puede manifestarse como debilidad muscular generalizada (con importante afectación de la función respiratoria) o cuadros de rhabdmiolisis o miopatía necrotizante. Aunque los pacientes con desnutrición grave y prolongada son la principal población de riesgo para la presencia del síndrome de realimentación, el cuadro puede desarrollarse también en situaciones de ayuno agudo (7-10 días) si éste se combina con una situación de agresión metabólica, como sería el caso de los pacientes críticos que no hayan recibido soporte nutricional en la

primera semana. Es importante, por tanto, tener presente la posibilidad de aparición del síndrome de realimentación y utilizar las medidas de prevención fundamentales en los pacientes de riesgo: inicio progresivo del aporte de nutrientes, evitando la sobrealimentación, corrección de las alteraciones electrolíticas (especialmente hipofosfatemia, hipomagnesemia e hipopotasemia) de manera previa al inicio del soporte nutricional, prevención de la sobrecarga hídrica y aporte vitamínico a dosis elevadas.

### **Papel de la glutamina en las alteraciones neuromusculares del paciente crítico**

Entre los aminoácidos plasmáticos, la glutamina (Gln) es el que se encuentra en mayor concentración. Interviene en un gran número de funciones fisiológicas como el flujo de substratos inter-órganos, la amoniogénesis renal o la neoglucogénesis hepática. En el músculo esquelético, la glutamina constituye más del 60% del conjunto total de aminoácidos libres, lo que representa a su vez más del 50% de los aminoácidos libres del organismo<sup>21</sup>. El papel de la glutamina en la regulación del recambio proteico en el músculo esquelético ha sido descrito en varias ocasiones<sup>22,23</sup>. También se ha descrito el papel preponderante de la glutamina, liberada en el tejido muscular, en los mecanismos de cicatrización<sup>24</sup>.

La importante relación de la glutamina con el tejido muscular se pone de manifiesto en las situaciones de enfermedad grave. En ellas se ha descrito un descenso en el contenido de glutamina intramuscular, que puede tener valor pronóstico: los pacientes con mayor gravedad son los que presentan una mayor depleción de glutamina intramuscular<sup>25</sup>.

Debido a la importancia de la glutamina en las funciones corporales y a la constatación de que, en situaciones de enfermedad grave, los requerimientos de glutamina no son cubiertos por la síntesis endógena, el aporte de glutamina con el soporte nutricional ha sido motivo de un gran número de investigaciones en los últimos años.

En diferentes estudios experimentales, en modelos animales, se demuestra que el aporte parenteral de glutamina puede conseguir limitar el descenso en la concentración de glutamina muscular apreciado tras situaciones de estrés<sup>26,27</sup>.

Los resultados procedentes de la investigación clínica indican, de manera global, que el aporte de glutamina se acompaña de efectos beneficiosos como la disminución de las complicaciones infecciosas, la estancia hospitalaria y la mortalidad<sup>28</sup>. Los efectos apreciados han motivado la recomendación favorable al empleo de glutamina en el soporte nutricional de los pacientes críticos<sup>29</sup>. Cabe señalar, sin embargo, que la principal fuente de nitrógeno para la síntesis de glutamina en el organismo proviene de la oxidación de los aminoácidos ramificados en el músculo esquelético<sup>30</sup>. Por ello, los estudios clínicos donde se valora la eficacia del aporte parenteral de soluciones enriquecidas en aminoácidos ramificados muestran consistentemente un

incremento en los niveles séricos de glutamina<sup>31-33</sup>. Este tipo de tratamiento debe considerarse, por tanto, como una forma de aporte de glutamina.

El tejido muscular juega un papel primordial como productor y exportador de glutamina en la enfermedad grave. No obstante, a pesar de los resultados existentes sobre el aporte de glutamina en pacientes críticos, la investigación dirigida a valorar los efectos de este tratamiento sobre la función muscular o sobre la prevención o el tratamiento de la PPC/MPC son muy limitados.

En pacientes postquirúrgicos, la síntesis proteica muscular, valorada mediante la técnica de leucina marcada (C13), es mantenida cuando los pacientes reciben Ala-Gln en la nutrición parenteral<sup>34</sup>. Stehle y cols.<sup>35</sup> valoraron la infusión de Ala-Gln a dosis de 280 mg/kg/día, durante 5 días, en 6 pacientes en el postoperatorio de cirugía oncológica y apreciaron que, en comparación con el grupo control, los tratados con dipéptidos mantuvieron los niveles intramusculares de glutamina y mostraron una mejoría en el balance nitrogenado. En otro grupo de pacientes sometidos a colecistectomía, Hammarqvist y cols.<sup>36</sup> apreciaron igualmente que el tratamiento con Ala-Gln mantenía los niveles intracelulares de glutamina y la síntesis proteica muscular y se acompañaba de mejores resultados en el balance nitrogenado.

No obstante, este efecto (el mantenimiento de los niveles de glutamina intracelular), no parece tener lugar en los pacientes críticos tratados con suplementos de glutamina; en ellos, el aporte de este aminoácido no muestra cambios apreciables sobre el contenido intramuscular de glutamina, el metabolismo muscular o la síntesis proteica<sup>37-39</sup>. Esta ausencia de efecto podría estar en relación con la dosis de glutamina utilizada, con la duración del tratamiento o con las limitaciones metabólicas para el empleo de substratos que presentan estos pacientes<sup>40</sup>. En un reciente estudio, Tjader y cols.<sup>41</sup> han valorado los cambios intramusculares derivados del aporte de suplementos de glutamina en pacientes críticos; utilizando dosis crecientes de Gln durante un periodo de 5 días, estos autores apreciaron un efecto directo del aporte de Gln sobre los valores plasmáticos de dicho aminoácido. No obstante, ello no se acompañaba de cambios en el contenido intramuscular de Glutamina ni en la síntesis proteica muscular. Parece, por tanto, que, al contrario de lo que ocurre con otros sistemas como el epitelio intestinal, la función de barrera digestiva o la función inmune, que pueden ser estimulados directamente por el aporte de suplementos de glutamina, el metabolismo muscular es poco sensible al aporte de dichos suplementos, al menos a corto plazo.

No sería correcto asumir, no obstante, que el aporte de glutamina está desprovisto de efectos beneficiosos sobre el tejido muscular de los pacientes en situación crítica: en comparación con el grupo control, el aporte de glutamina se acompaña de signos indirectos de mejoría del entorno metabólico muscular, como la disminución del catabolismo sugerida por el descenso en la 3-metil-histidina y la disminución de la acidosis intramuscular indicada por el descenso del lactato intramuscular. Carroll y cols.<sup>42</sup>, en un estudio prospectivo sobre pacientes críticos postquirúrgi-

cos tratados con nutrición parenteral, han confirmado también la ausencia de efecto de los suplementos de glutamina sobre la síntesis proteica corporal. No obstante, cuando en dicho estudio se asoció tratamiento con hormona de crecimiento e IGF1 pudo apreciarse un incremento significativo en la síntesis proteica. La importancia de este hallazgo debe ser confirmada en estudios posteriores antes de que este tratamiento pueda ser recomendado, dados los efectos adversos apreciados en otros estudios tras el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes críticos<sup>43</sup>.

Considerando los conocimientos actuales, no existen datos para afirmar que el teórico, y fundamental, papel de la glutamina en la función muscular de los pacientes graves pueda ser restaurado con el aporte exógeno de dicho aminoácido. En el terreno concreto de la PPC/MPC, el tema no ha sido motivo de investigación, aunque la hipótesis de que el aporte de glutamina podría ser beneficioso para contribuir a restaurar la función muscular en estos pacientes es atractiva.

## Referencias

- Bolton CF: Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005; 32:140-63.
- Lacomis D, Zochodne DW, Bird SJ: Critical illness myopathy. *Muscle Nerve* 2000; 23:1785-1788.
- Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF y cols.: Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991; 99:176-184.
- Bolton C, Brown J, Sibbald W: The electrophysiologic investigation of respiratory paralysis in critically ill patients. *Neurology* 1983; 33:186.
- Marino PL, Millili JJ: Possible role of dietary lipids in critical illness polyneuropathy. *Intensive Care Med* 1998; 24:87.
- Waldhausen E, Mingers B, Lippers P, Keser G: Critical illness polyneuropathy due to parenteral nutrition. *Intensive Care Med* 1997; 23:922-923.
- Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, García-Garmendía JL y cols.: Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med* 2001; 27:1288-96.
- Bolton CF, Young GB: Critical illness polyneuropathy due to parenteral nutrition. *Intensive Care Med* 1997; 23:924-925.
- Leijten FS, de Weerd AW: Letter to the Editor. *N Engl J Med* 1990; 323:1631.
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F y cols.: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-67.
- Van den Berghe G, Schoonheydt K, Bex P, Bruyninckx F, Wouters PJ: Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005; 64:1348-53.
- Mesotten D, Wouters PJ, Peeters RP y cols.: Regulation of the somatotrophic axis by intensive insulin therapy during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3105-13.
- Burnham EL, Moss M, Ziegler TR: Myopathies in critical illness: characterization and nutritional aspects. *J Nutr* 2005; 135:1818S-1823S.
- Jeejeebhoy KN: Muscle function and energetics. En: Wilmore DW, Carpentier YA (Eds) *Metabolic support of the critically ill patient*. Springer Verlag, Berlin 1993:44-62.
- Ortiz Leyba C, Gómez Tello V, Serón Arbeloa C: Requerimientos de macronutrientes y micronutrientes. *Nutr Hosp* 2005; 20:13-17.
- Wolfe RR: Optimal nutrition, exercise, and hormonal therapy promote muscle anabolism in the elderly. *J Am Coll Surg* 2006; 202:176-80.
- Shizgal HM, Vasilevsky CA, Gardiner PF et al.: Nutritional assessment and skeletal function. *Am J Clin Nutr* 1986; 44:761-777.
- Legaspi A, Roberts JP, Albert JD, Tracey KJ, Shires GT, Lowry SF: The effect of starvation and total parenteral nutrition on skeletal muscle amino acid content and membrane potential difference in normal man. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 166:233-40.
- Hammarqvist F, Andersson K, Luo JL, Wernerman J: Free amino acid and glutathione concentrations in muscle during short-term starvation and refeeding. *Clin Nutr* 2005; 24:236-43.
- Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS: Review of the refeeding syndrome. *Nutr Clin Pract* 2005; 20:625-33.
- Souba WW, Wilmore DW: Diet and nutrition in the care of the patient with surgery, trauma, and sepsis. En: Shils ME, Olson JA, Shike M (eds). *Modern nutrition in health and disease*. 8<sup>th</sup> edition. Lea & Febiger, Philadelphia. 1994:1207-1240.
- Smith JL, Artega C, Heymsfield S: Regulation of protein degradation in differentiated skeletal muscle cells in monolayer culture. En: Khairallah E, Bond J, Bird JC (eds). *Intracellular protein catabolism*. New York. Liss. 1985.
- Souba WW, Herskowitz K, Salloum Rh. et al.: Gut glutamine metabolism. *JPEN* 1990; 14 (S):45-50.
- Kinney JM: Clinical biochemistry: Implications for nutritional support. *JPEN* 1990; 14 (S):148-156.
- Gamrin L, Essen P, Forsberg AM, Hultman E, Wernerman J: A descriptive study of skeletal muscle metabolism in critically ill patients: free amino acids, energy-rich phosphates, protein, nucleic acids, fat, water, and electrolytes. *Crit Care Med* 1996; 24:575-583.
- Roth E, Karner J, Ollenschläger G y cols.: Alanylglutamine reduces muscle loss of alanine and glutamine in postoperative anaesthetized dogs. *Clin Sci* 1988; 75:641-648.
- Karner J, Roth E, Ollenschläger G y cols.: Glutamine-containing dipeptides as infusion substrates in the septic state. *Surgery* 1989; 106:893-900.
- 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.
- Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P: Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27:355-73.
- Skeie B, Kvetan V, Gil KM, Rothkopf MM, Newsholme EA, Askanazi J: Branch-chain amino acids: their metabolism and clinical utility. *Crit Care Med* 1990; 18:549-571.
- Jiménez J, Ortiz C, Morales S. et al: Prospective study on the efficacy of branched-chain amino acids in septic patients. *JPEN* 1991; 15:252-261.
- Jiménez J, Ortiz C, Morales S. et al.: Variations in plasma amino acids in septic patients subjected to parenteral nutrition with a high proportion of branched-chain amino acids. *Nutrition* 1992; 8:237-244.
- García de Lorenzo A, Ortiz-Leyba C, Planas M y cols.: Parenteral administration of different amounts of branch-chain amino acids in septic patients: clinical and metabolic aspects. *Crit Care Med* 1997; 25:418-24.
- Barua JM, Wilson E, Downie S y cols.: The effect of alanyl-glutamine peptide supplementation on muscle protein synthesis in post-surgical patients receiving glutamine-free aminoacids intravenously. *Proc Nutr Soc* 1992; 51:104A.
- Stehle P, Zander J, Mertes N y cols.: Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. *Lancet* 1989; i:231-233.
- Hammarqvist F, Wernerman J, Von der Decken A, Vinnars E: Alanyl-glutamine counteracts the depletion of free glutamine and the postoperative decline in protein synthesis in skeletal muscle. *Ann Surg* 1990; 212:637-644.
- Roth E, Karner J, Ollenschläger G: Glutamine: an anabolic effector? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14:130S-136S.
- Gamrin L, Essen P, Hultman E, Wernerman J: Muscle energy status in critically ill patients supplemented with glutamine/alpha-ketoglutarate. *Clin Nutr* 1993; 12 (Suppl 2):17.
- Palmer TE, Griffiths RD, Jones C: Effect of parenteral L-glutamine on muscle in the very severely ill. *Nutrition* 1996; 12:316-20.
- Furst P, Stehle P: The potential use of parenteral dipeptides in clinical nutrition. *NCP* 1993; 8:106-114.
- Tjader I, Rooyackers O, Forsberg AM, Vesali RF, Garlick PJ, Wernerman J: Effects on skeletal muscle of intravenous glutamine supplementation to ICU patients. *Intensive Care Med* 2004; 30:266-75.
- Carroll PV, Jackson NC, Russell-Jones DL, Treacher DF, Sonksen PH, Umpleby AM: Combined growth hormone/insulin-like growth factor I in addition to glutamine-supplemented TPN results in net protein anabolism in critical illness. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286:E151-7.
- Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Neilsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, Hinds CJ: Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 341:785-792, 1999.