

Original

Eficacia del dipéptido N(2)-L-Alanil-L-glutamina en los pacientes traumáticos ingresados en la UCI; estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego; hipótesis y protocolo

J. Pérez-Bárcena¹, P. Marsé¹, M. Cervera², G. Frontera³, J. A. Llompert-Pou¹, J. M.³ Raurich¹, A. García de Lorenzo⁴ y grupo de trabajo del estudio⁵

¹Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Son Espases. ²Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Son Espases. ³Fundación Mateu Orfila. ⁴Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ⁵L. A. Enriquez P. Domínguez (H. U. Río Hortega. Valladolid); A. Zabalegui (H. U. General Yagüe. Burgos); J. Roldán (Hospital de Navarra. Pamplona); A. Robles, M. Rivero (H. Vall d'Hebrón. Barcelona); E. Corral (H. Santiago Apóstol. Vitoria). España.

Resumen

Hipótesis: La suplementación endovenosa con el dipéptido N(2)-L-alanil-L-glutamina, en pacientes traumáticos ingresado en la UCI puede ejercer un efecto beneficioso en cuanto a reducción de la incidencia de infecciones, de la estancia en UCI y de la mortalidad, independientemente del tipo de nutrición (enteral o parenteral) administrada.

Objetivos: El objetivo principal es medir la eficacia de la suplementación con el dipéptido, administrado de forma endovenosa, en reducir la incidencia de las complicaciones infecciosas, la mortalidad y la estancia en UCI de los pacientes traumáticos ingresados en la UCI.

Otros objetivos secundarios son: 1) Evaluar la eficacia de L-alanil-L-glutamina en diferentes grupos de gravedad y en relación con los niveles plasmáticos de glutamina. 2) Recoger los posibles efectos adversos del dipéptido administrado de forma endovenosa.

Metodología: Ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, con dos grupos paralelos de tratamiento, para evaluar eficacia frente a placebo. Los pacientes traumáticos ingresados en la UCI que cumplan los criterios de inclusión/no exclusión, serán aleatorizados para recibir L-alanil-L-glutamina o placebo, independientemente del tipo de nutrición que reciba el paciente (enteral o parenteral)

El dipéptido será administrado como un farmaconutriente en forma de perfusión continua durante 24 horas y durante 5 días a 0,5 g/kg/día.

(Nutr Hosp. 2011;27:116-122)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5476

Palabras clave: Glutamina parenteral. Farmaconutrición. Trauma.

EFFICACY OF THE DIPEPTIDE N(2)-L-ALANYL-L-GLUTAMINE IN TRAUMATIC PATIENTS ADMITTED TO THE ICU; A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTRE STUDY

Abstract

Hypothesis: the endovenous administration of glutamine, independently of the type of nutrition received, can reduce the ICU length of stay, the incidence of infections and the mortality in the traumatic patients admitted to the ICU.

Objectives: The main objective is to assess the efficacy of glutamine supplementation, given intravenously, to reduce the incidence of infectious complications, mortality and ICU length of stay in the traumatic patients admitted to the ICU.

Other objectives are: 1) to assess the efficacy of glutamine in different groups of patients according to the severity and the plasma levels of glutamine. 2) Record all the adverse events due to the intravenous administration of glutamine.

Methods: prospective, randomized, double-blind and multicenter study with two parallel groups: placebo and treatment group. The patients who fulfill the inclusion criteria will receive either glutamine or placebo, independently of the type of nutrition. Glutamine will be administered as a pharmaconutrient at 0.5 g/kg/day during 5 days as a continuous perfusion.

(Nutr Hosp. 2012;27:116-122)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5476

Key words: Parenteral glutamine. Pharmaconutrition. Trauma.

Correspondencia: Jon Pérez-Bárcena.
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Universitario Son Espases.
Ctra. de Valldemossa, 79.
07010 Palma de Mallorca.
E-mail: juan.perez@ssib.es

Recibido: 6-IX-2011.
Aceptado: 21-IX-2011.

Introducción: antecedentes y estado actual del tema

Los traumatismos constituyen la primera causa de muerte en el mundo occidental entre personas menores de 45 años y la tercera causa en la población global, sólo superada por la patología cardiovascular y el cáncer¹. La mortalidad del paciente traumático sigue una distribución trimodal²: inmediata (50%): ocurre en el lugar del traumatismo y suele deberse a lesiones de grandes vasos y causas cerebrales y cardíacas; temprana (25%): acontece durante las primeras 72 horas del traumatismo y cuyas causas más frecuentes son hemorragias agudas y problemas respiratorios; y tardía (25%): ocurre entre los primeros 3 días y la tercera semana. El 80% de estas últimas se pueden atribuir a infecciones y sepsis^{2,3}, llegando a ser la mortalidad del traumatismo atribuible a la infección del 28% en algunas series⁴, se ha considerado que el 25% de los pacientes traumáticos que ingresan en un hospital sufrirá una infección nosocomial. Las infecciones nosocomiales no sólo son una causa frecuente de morbi-mortalidad en los pacientes traumáticos, sino que además supone un gasto elevado para el sistema sanitario en términos de estancia media y tratamiento farmacológico⁵. En este sentido es importante señalar que la mejora en la resucitación inicial de este tipo de pacientes en la etapa prehospitalaria y en urgencias, provoca que cada vez haya más supervivientes que ingresan en los hospitales y en las UCIs, y que, como ya se ha indicado, son especialmente vulnerables a las infecciones⁶.

La glutamina, aminoácido dispensable o “no esencial” según definiciones clásicas, es el aminoácido más abundante en el plasma y los tejidos orgánicos, a la par

que la fuente de nitrógeno de muchas y variadas vías biosintéticas. Representa el 50% del total de aminoácidos del organismo y bajo condiciones fisiológicas es sintetizada en grandes cantidades. Pero se convierte en condicionalmente indispensable en pacientes con enfermedad catabólica y situaciones de estrés, ya que sus necesidades superan la producción endógena^{7,8,9}. Desde el punto de vista clínico varios estudios han demostrado que sus niveles descienden tras cirugía mayor y enfermedad aguda grave como el traumatismo, y esos bajos niveles se han asociado con disfunción inmune y mayor mortalidad en pacientes bajo agresión¹⁰⁻¹¹⁻¹².

La protección frente a procesos sépticos, parece ser mediada por el estímulo de la expresión de HSP-70 y/o atenuación de citoquinas proinflamatorias. Nuestro grupo ha investigado sobre el papel de la inmunidad innata en el paciente grave, comprobando que en el enfermo traumático existía un aumento de la expresión de Toll-like receptor 2 y 4 (TLR2, TLR4) frente a individuos sanos, que disminuía significativamente en los pacientes infectados con una fagocitosis menos eficiente¹³; el tratamiento con glutamina no mejoraba la funcionalidad de TLR en los monocitos circulantes del paciente traumático¹⁴ ni en el paciente crítico en general, pese a comprobarse una tendencia ($p = 0,51$) a disminuir las infecciones en el grupo que recibía glutamina¹⁵.

La administración de suplementos de glutamina, tanto por vía enteral como por vía parenteral, ha mostrado resultados contradictorios en los múltiples ensayos clínicos realizados hasta el momento. En la tabla I se muestran algunos de los estudios aleatorizados, empleando glutamina asociada a la nutrición parente-

Tabla I
Efectos de glutamina parenteral

Autor/año	N.º pacientes	Estancia UCI	% Infección	Mortalidad
Dechelotte, 2006 ¹⁶	114	Gl: 12,5 días C: 11,5 días	Gl: 40% C: 85%	Gl: 3% C: 3%
Griffiths, 1997 ¹⁷	84	Gl: 10,5 días C: 10,5 días	Gl: 67,2% C: 62%	Gl: 42% C: 52%
Goeters, 2002 ¹⁸	68	Gl: 21 días C: 21 días		Gl: 21% C: 29%
Powell-Tuck, 1999 ¹⁹	168	Gl: 43,4 días C: 48,9 días		Gl: 16,9% C: 23,5%
Fuentes, 2004 ²⁰	33	Gl: 7,2 días C: 7,3 días	Gl: 12% C: 19%	Gl: 23% C: 75%
Xian-Li 2005 ²¹	69	Gl: 25 días C: 28 días	Gl: 4% C: 11%	Gl: 4% C: 11%
Estívariz, 2007 ²²	27	Gl: 23 días C: 12 días	Gl: 36% C: 13%	
Zhou, 2004 ²³	30	Gl: 47 días C: 46 días	Gl: 20% C: 26%	

Estancia en UCI: días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos; % infección: porcentaje o número de episodios de infecciones; Gl: grupo de estudio con glutamina; C: grupo control.

ral, más relevantes. Los resultados apoyan, en general, la hipótesis de que la glutamina puede mejorar la situación de los pacientes graves, sobre todo las infecciones nosocomiales. Sin embargo como se puede apreciar, todos estos estudios incluyen pocos casos, adolecen de homogeneidad en el tipo de pacientes estudiados, y además las dosis administradas fueron diferentes.

Todas estas discrepancias han provocado que la administración de suplementos de glutamina en pacientes críticos esté recomendada por algunas sociedades^{24,25,26} pero no por otras como la Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral²⁷.

Además quedan cuestiones pendientes de resolver como la vía de administración y definir mejor aquellos subgrupos de pacientes que puedan beneficiarse más de su empleo. Diversos metaanálisis²⁸ y revisiones sistemáticas^{29,30} sugieren que el efecto beneficioso sobre la mortalidad, estancia media y complicaciones infecciosas podría ser mayor en enfermos quirúrgicos graves, traumáticos y quemados.

Otro aspecto del uso de la 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 porque ofrecía una mayor estabilidad en las mezclas pero los estudios clínicos y experimentales sugieren una mayor eficacia de la administración de dipéptidos de glutamina asociados a la nutrición parenteral. El metaanálisis anteriormente²⁸ citado concluye que la administración de glutamina, asociada a la nutrición parenteral, parece ser más eficaz ya que esta vía es más fiable que la enteral debido a que no se producen pérdidas por la utilización de este aminoácido como sustrato energético de la célula de la mucosa intestinal. Sin embargo la aplicación de la glutamina asociada a la nutrición parenteral está limitada por el hecho de que solo una minoría de los pacientes críticos (menos del 10%) precisa este tipo de nutrición.

Respecto a la dosis de glutamina administrada, lógicamente ésta debe ser suficiente para normalizar los niveles plasmáticos. A nivel práctico parece que son necesarios dosis superiores a 20 gramos/día o 0,5 gramos/kg/día del dipéptido (0,35 g/kg/día de glutamina) para normalizar dichos niveles⁸.

En su origen y en su desarrollo, los diferentes tipos de soporte nutricional (SN) se concibieron como un tratamiento de soporte, el cual se mantenía mientras el paciente se recuperaba de su patología. Se discutían entonces aspectos como los requerimientos energéticos o las pérdidas de proteínas sobre todo en los pacientes críticos. Sin embargo recientemente, surge el concepto de farmaconutrición³¹, por el cual diversas estrategias nutricionales y más concretamente ciertos nutrientes, como por ejemplo la glutamina, antioxidantes o la arginina, pueden tener efectos clínicos relevantes. Este nuevo paradigma se basa en el hecho de que estos nutrientes pueden provocar efectos sobre los distintos procesos inflamatorios, inmunológicos y fisiopatológicos que ocurren en un paciente crítico. Por tanto,

ahora se investiga la influencia de estos nutrientes en la fisiopatología y en el pronóstico del paciente, y no tanto sobre balance nitrogenado y requerimientos energéticos. Ya no es tanto el soporte nutricional mientras el paciente se recupera de su enfermedad sino modular dicha enfermedad y mejorar el pronóstico del paciente. Siguiendo este nuevo concepto de farmaconutrición se han publicado recientemente estudios que confirman la seguridad de la administración endovenosa de glutamina, independientemente del tipo de nutrición empleada³².

La glutamina es pues, un sustrato prometedor que puede convertirse en el primer farmaconutriente con eficacia clínica demostrada sobre la evolución de pacientes críticos, e independientemente del soporte nutricional administrado, para lo cual es imprescindible realizar ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados como el que aquí se propone.

Desde este punto de vista, se están realizando ensayos clínicos más amplios con glutamina. Algunos de ellos pretenden aclarar los mecanismos de acción de este aminoácido en los pacientes críticos (estudio NCT00248638) y en otros como el estudio REDOX (NCT00133978) la administración de glutamina por vía parenteral y enteral, está asociada al empleo de sustancias antioxidantes³³.

Material y métodos

Diseño y ámbito de estudio

Ensayo clínico, aleatorizado, multicéntrico y doble ciego, con dos grupos paralelos de tratamiento, para evaluar eficacia frente a placebo.

El estudio se realizará en las UCIs de seis hospitales españoles: Hospital Río Hortega (Valladolid), Hospital General Yagüe (Burgos), Hospital de Navarra (Pamplona), Hospital Vall D'Hebrón (Barcelona), Hospital Santiago Apóstol (Vitoria) y Hospital Son Espases (Palma de Mallorca).

Los pacientes traumáticos ingresados en la UCI que cumplan los criterios de inclusión/no exclusión, serán aleatorizados para recibir el dipéptido N(2)-L-alanil-L-glutamina (Dipeptiven®; Fresenius-Kabi España) o placebo, independientemente del tipo de nutrición que reciba el paciente (enteral o parenteral).

El dipéptido N(2)-L-alanil-L-glutamina será administrado como un farmaconutriente en forma de perfusión continua, diluido en 1.000 ml de solución vehiculante, a través de una vía central y durante 5 días a dosis de 0,5 g/kg/día del dipéptido (0,35 g/kg/día de glutamina pura).

Sujetos de estudio: criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión son: Pacientes traumáticos ingresados en UCI que cumplan los criterios: a) edad

igual o superior a 18 años; b) Injury Severity Score (ISS) superior a 10 puntos; c) pacientes que requieran nutrición enteral o parenteral en las primeras 48 horas tras el ingreso; d) consentimiento informado (por parte del paciente o por el familiar más cercano).

Los criterios de exclusión son: a) pacientes que lleven más de 48 horas en el hospital y no se hayan podido aleatorizar previamente; b) pacientes con expectativa de vida inferior a 24 horas; c) embarazo; d) incluidos en otros estudios de investigación; e) cirrosis en estadio Child C; f) pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento inferior a 25 ml/m); g) pacientes que no requieran nutrición enteral o parenteral; h) pacientes con contraindicaciones a la administración de dipéptido; i) rechazo a participar.

En la actualidad y tras publicarse los estudios de Berg y colaboradores, creemos que el traumatismo craneal no contraindica la administración de glutamina^{34,35}.

Aleatorización y preparación del ciego

Se elaborará una lista de aleatorización para cada hospital. El código de aleatorización sólo será conocido por el S. de Farmacia que hace el enmascaramiento del producto.

El dipéptido N(2)-L-alanil-L-glutamina se comercializa en envases de cristal de 100 ml (Dipeptiven®; Fresenius-Kabi España). A dichos envases se les retirará la etiqueta sin manipular el contenido, y se reetiquetarán en el Servicio de farmacia del Hospital Son Espases, el cual también etiquetará envases de iguales características con suero fisiológico, por lo que ambos frascos (el que contiene el producto a estudio y el que contiene el suero fisiológico) serán indistinguibles. En dicha farmacia se prepararán cajas con 10 envases de 100 ml, que serán suficientes para el tratamiento durante 5 días en un paciente, identificarán envases y cajas, y lo enviarán por mensajero a los hospitales participantes. El resto de investigadores desconocerán el contenido de los mismos.

Una vez que se compruebe que el paciente cumple todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, y tras la firma del consentimiento informado, el médico de UCI será el encargado de aleatorizar al paciente. En cada hospital se dispondrá de un número limitado de tratamientos, remitidos desde el Servicio de Farmacia del Hospital Son Espases, que estarán numerados, y que se irán consumiendo de forma correlativa. La perfusión del estudio se iniciará a la vez que el inicio de la dieta enteral o parenteral, y será en las primeras 48 horas tras el ingreso hospitalario.

Manejo de los pacientes

Todos los pacientes incluidos serán tratados de acuerdo con los protocolos utilizados en los pacientes con politraumatismo, que ya se apliquen en los hospita-

les participantes, y que siguen las pautas adoptadas por las diferentes Sociedades Científicas nacionales.

La nutrición en los pacientes traumáticos se iniciará lo antes posible tras el ingreso, y la vía de elección será la enteral. En los casos en los que no se pueda emplear esta vía o no se pueden cumplir los requerimientos energéticos se utilizará entonces la vía parenteral. Las indicaciones y empleo de ambas nutriciones (enteral y parenteral) se ajustarán a las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral. Estas recomendaciones incluyen que: los requerimientos energéticos totales diarios deben suponer 25-30 kcal/kg; los hidratos de carbono deben aportarse a una dosis de hasta 4 mg/kg/min; y las proteínas deben de suponer, al menos, el 15% de las calorías totales aunque se recomienda que supongan el 20% de las calorías totales.

Ambos grupos no recibirán una dieta isocalórica e isonitrogenada dado que el placebo será suero fisiológico. El uso de dietas control no isonitrogenadas ni isocalóricas, se justifica porque no existe evidencia de que la diferencia en pocos gramos de nitrógeno (y mínima en aporte calórico) se relacione con diferencias en la supervivencia del paciente crítico. Además la evidencia disponible sugiere que los efectos de la glutamina no se deben a la diferencia en el aporte nitrogenado ni al metabolismo proteico global sino mas bien a efectos directos sobre procesos inflamatorios e inmunológicos.

Por otra parte, los aminoácidos usados para compensar el aporte de glutamina no son sustancias inertes y pueden tener efectos sobre los resultados buscados.

El protocolo ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de cada centro y ha recibido la aprobación de la Agencia Española del Medicamento.

Información y recogida de datos

Se diseña una hoja de recogida de datos, tanto en formato papel como formato electrónico, en la que constan datos epidemiológicos, descripción del episodio que ha motivado el ingreso en la UCI y la presencia de complicaciones durante la estancia hospitalaria. Específicamente se recogerá información referente a:

- Comorbilidades del paciente y tipo de las mismas, Se recogerá el nivel de coma según la puntuación de la escala de coma de Glasgow (GCS) de ingreso y los índices de gravedad mediante el Injury Severity Score (ISS).
- Complicaciones durante el ingreso hospitalario: fundamentalmente los días de ventilación mecánica y la presencia de complicaciones infecciosas, de las que se recogerá la fecha de la infección, el germen y la localización. Las muestras microbiológicas serán recogidas cuando exista la sospecha clínica de una infección. La definición de infección nosocomial que se empleará es la propuesta

por el estudio ENVIN-HELICS y se basará fundamentalmente en los hallazgos microbiológicos.

También se medirán los niveles de glutamina mediante la técnica de HPLC (cromatografía líquida de alta presión por intercambio iónico) antes de iniciarse la perfusión del dipéptido/placebo y al 6º día del inicio de la perfusión.

- Se recogerán todos los signos clínicos sospechosos de ser producidos por la administración del dipéptido de glutamina y se aplicará un algoritmo de causalidad. Además, se valorará el grado de disfunción de órganos según el índice SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) antes del inicio de la infusión del dipéptido/placebo y al final de la perfusión (6º día).
- Evolución: días de estancia en UCI y en el hospital, y supervivencia al alta de UCI y del hospital.

Variables a analizar

- *Objetivo 1:* Para el objetivo principal del estudio se comparará la incidencia de complicaciones infecciosas, la mortalidad, y los días de estancia en UCI y hospital, por paciente en el grupo de pacientes tratados con el dipéptido N(2)-L-alanil-L-glutamina versus placebo.
- *Objetivo 2:* Para este objetivo se analizará también la mortalidad, días de estancia en UCI y hospital, y el número de complicaciones infecciosas por pacientes. El subgrupo de pacientes traumáticos más graves en función del Injury Severity Score (ISS > 25) y con niveles plasmáticos más bajos de glutamina previos al inicio del estudio que reciban el dipéptido N(2)-L-alanil-L-glutamina, se comparará con otro similar pero que reciba placebo.
- *Objetivo 3:* para calcular el índice SOFA de disfunción de órganos, antes de iniciar la perfusión y al finalizar la misma se precisa: el cociente PaO₂/FIO₂, plaquetas, bilirrubina, creatinina, exploración neurológica según el Glasgow Coma Scale y la presencia o no de hipotensión arterial.

Análisis estadístico

Se analizará el tipo de distribución de las variables cuantitativas; si ésta se ajusta a una normal serán expresadas mediante su media y desviación estándar; en otro caso se expresarán como mediana y recorrido intercuartílico. Las variables cualitativas serán expresadas mediante porcentajes y sus intervalos de confianza al 95%.

Para la comparación de dos medias en muestras independientes se aplicará la t de Student, si las variables siguen una distribución normal. En caso de que las variables cuantitativas analizadas no siguieran una distribución normal se utilizarían para el contraste de hipótesis los equivalentes no paramétricos de los mismos: test U de Mann-Whitney

Para el análisis de variables cualitativas se empleará el test de chi-cuadrado o en test exacto de Fisher según la distribución sea normal o no.

Cuando se comparen medias de muestras pareadas, como es el caso en el objetivo 3, y éstas sigan una distribución normal se aplicará la t-student para muestras pareadas o test de Wilcoxon si no siguen dicha distribución.

Tamaño muestral

De acuerdo con los datos obtenidos del estudio ENVIN-HELICS en España (2007) (<http://hws.vhebron.net/envin-helics>) las características de los 1.083 pacientes traumáticos ingresados en diversas UCIs incluyen: estancia media en UCI: 11,2 días; mortalidad 10,4%; pacientes con al menos un episodio infeccioso: 20,6%.

Aunque se podría considerar a la mortalidad como una variable más relevante, a causa de su baja incidencia en el grupo de pacientes traumáticos ingresados en UCI, decidimos adoptar la incidencia de infección en UCI, como variable principal para el cálculo del tamaño muestral, aunque también analizaremos el efecto de la suplementación con el dipéptido N(2)-L-alanil-L-glutamina sobre la mortalidad y sobre la duración de la estancia en UCI.

De acuerdo con los resultados del estudio de Dechlotte et al.¹⁶ podemos esperar una reducción absoluta de 18% con una incidencia de 58% (descenso relativo del 31%) en la incidencia de complicaciones infecciosas en el grupo de pacientes tratados con glutamina.

En este caso se precisa incluir un total de 722 pacientes para probar esta diferencia (10% de pérdidas incluidas).

Se prevé que una comisión independiente, revise anualmente la incidencia de infecciones, mortalidad y efectos secundarios atribuibles a la suplementación, y emita un informe recomendando la continuación del estudio o la finalización prematura por diferencias superiores a las supuestas en la hipótesis entre ambos grupos de tratamiento, o bien por aparición de efectos adversos graves con alta sospecha de ser causados por el dipéptido N(2)-L-alanil-L-glutamina. Excepto en el caso de que se recomiende detener el estudio, los investigadores serán ciegos a los resultados de esta evaluación.

Limitaciones del estudio

Tamaño muestral: La incidencia de infección y, sobre todo, mortalidad en nuestro entorno, de los pacientes traumáticos ingresados en UCI, es reducida, por lo que el número de pacientes a incluir para poder detectar diferencias relativamente pequeñas entre los tratamientos es elevado. Hemos pensado que crear una variable combinada (infección + muerte), para contar

con una frecuencia mayor de eventos, no sería adecuado dado que no disponemos de datos suficientes para calcular el tamaño muestral, ya que no conocemos qué proporción de muertes presentaron una infección, y además haría perder información en cuanto al efecto sobre cada una de las variables por separado. Sin embargo, sí que podremos analizar el efecto del dipéptido N(2)-L-alanil-L-glutamina sobre la combinación de las variables diseñándolo de este modo.

Planteamos un estudio multicéntrico debido al tamaño muestral necesario, esperando que las diferencias entre los distintos servicios/hospitales no sean significativas. Con la participación de seis centros creemos que es factible incluir 250 pacientes/año (42 pacientes/centro/año en promedio). Los criterios de inclusión no son estrictos, por lo que no creemos que esta cifra sea difícil de alcanzar y, además, permitirá generalizar los resultados obtenidos. En todas las UCIs de los hospitales participantes, se ingresan anualmente más de 42 pacientes traumáticos, por lo que creemos que es factible conseguir el total de 722 pacientes.

Agradecimientos

A Fresenius-Kabi España por facilitar los frascos idénticos al producto estudio para envasado del control.

Referencias

- Stewart RM, Price MA, Murdock AD. Trauma systems and prevention. In: Intensive Care Medicine, Irwin RS, Rippe JM eds. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia 2008, pp 1874-1877.
- Pories SE, Gamelli RL, Mead PB, Goodwin G, Harris F, Vacek P. The epidemiologic features of nosocomial infections in patients with trauma. *Arch Surg* 1991; 126 (1): 97-9.
- Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153 (1): 343-9.
- Dinkel RH, Lebok U. A survey of nosocomial infections and their influence on hospital mortality rates. *J Hosp Infect* 1994; 28 (4): 297-304.
- Hurr H, Hawley HB, Czachor JS, Markert RJ, McCarthy MC. APACHE II and ISS scores as predictors of nosocomial infections in trauma patients. *Am J Infect Control* 1999; 27 (2): 79-83.
- Sauaia A, Moore FA, Moore EE et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995; 38: 185-193.
- García de Lorenzo A. Glutamina, puesta al día y controversias. *Nutr Clin en Medicina* 2008; 1: 23-35.
- Bonet A, Grau T. La glutamina, un aminoácido casi indispensable en el enfermo crítico. *Med Intensiva* 2007; 31: 402-406.
- García de Lorenzo A, Acosta J, Bonet A. Nutrición artificial en el paciente crítico. *Nutr Hosp* 2005; 20: 47-50.
- Wernerman J, Hammarkvist F, Ali MR, Vinnars E. Glutamine and ornithine-alpha-ketoglutarate but not branched-chain amino acids reduce the loss of muscle glutamine after surgical trauma. *Metabolism* 1989; 38 (Suppl. 1): 63-6.
- Planas M, Schwartz S, Arbós MA, Farriol M. Plasma glutamine levels in septic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993; 17: 299-300.
- Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M, van der Spoel HJ, Zandstra DF. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med* 2001; 27: 84-90.
- Pérez-Bárcena J, Regueiro V, Crespi C, Pierola J, Oliver A, Llompert-Pou JA, Ayestarán JI, Raurich JM, Marsé P, Ibáñez J, Bengoechea JA. 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(3): 521-7.
- Pérez-Bárcena J, Crespi C, Regueiro V, Marsé P, Raurich JM, Ibanez J, García de Lorenzo-Mateos A, Bengoechea JA. Lack of effect of glutamine administration to boost the innate immune system response in trauma patients in the intensive care unit. *Crit Care* 2010; 14 (6): R233.
- Pérez-Bárcena J, Regueiro V, Marsé P, Raurich JM, Rodríguez A, Ibáñez J, de Lorenzo Mateos AG, Bengoechea JA. Glutamine as a modulator of the immune system of critical care patients: effect on Toll-like receptor expression. A preliminary study. *Nutrition* 2008; 24 (6): 522-7.
- Déchelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Coëffier M, Hecketsweiler B, Merle V, Mazerolles M, Samba D, Guillou YM, Petit J, Mansoor O, Colas G, Cohendy R, Barnoud D, Czernichow P, Bleichner G. 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 (3): 598-604.
- Griffiths RD, Jones C, Palmer TE. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 1997; 13 (4): 295-302.
- Goeters C, Wenn A, Mertes N, Wempe C, Van Aken H, Stehle P, Bone HG. Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30 (9): 2032-7.
- Powell-Tuck J, Jamieson CP, Bettany GE, Obeid O, Fawcett HV, Archer C, Murphy DL. A double blind, randomized, controlled trial of glutamine supplementation in parenteral nutrition. *Gut* 1999; 45 (1): 82-8.
- Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, González-Ojeda A, Arenas-Márquez H, Cabrera-Pivara C, Cervantes-Guevara G, Barrera-Zepeda LM. L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr* 2004; 23 (1): 13-21.
- Xian-Li H, Quing-jiu M, Jiang-guo L, Yan-kui C, Xi-Lin D. Effect of total parenteral nutrition (TPN) with and without glutamine dipeptide supplementation on outcome in severe acute pancreatitis (SAP). *Clin Nutr* 2004; 43 (Suppl. 1): 55-60.
- Estívariz CF, Griffith DP, Luo M, Szeszycki EE, Bazargan N, Dave N, Daignault NM, Bergman GF, McNally T, Battey CH, Furr CE, Hao L, Ramsay JG, Accardi CR, Cotsonis GA, Jones DP, Galloway JR, Ziegler TR. Efficacy of parenteral nutrition supplemented with glutamine dipeptide to decrease hospital infections in critically ill surgical patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32 (4): 389-402.
- Zhou Y-P, Jiang ZM, Sun Y-H, He GZ, Shu H. The effects of supplemental glutamine dipeptide on gut integrity and clinical outcome after major escharectomy in severe burns: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Clin Nutr* 2004; 43 (Suppl. 1): 43.
- Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP et al. ESPEN guidelines on Enteral Nutrition: Intensive Care. *Clin Nutr* 2006; 25: 210-233.
- Singer P, Berger MM, Van der Berghe G et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: Intensive Care. *Clin Nutr* 2009; 28: 387-400.
- 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 (5): 355-73.

27. ASPEN Board of directors and the Clinical guidelines Task Force Guidelines for the use of enteral and parenteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN* 2002; 26 (S): 1-35.
28. 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 (9): 2022-9. Review.
29. Wischmeyer PE. The glutamine story: where are we now? *Curr Opin Crit Care* 2006; 12 (2): 142-8. Review.
30. Wischmeyer PE. Glutamine: role in critical illness and ongoing clinical trials. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24 (2): 190-7. Review.
31. Jones NE, Heyland DK. Pharmaconutrition: a new emerging paradigm. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24 (2): 215-22. Review.
32. Berg A, Forsberg E, Wernerman J. The local vascular tolerance to an intravenous infusion of a concentrated glutamine solution in ICU patients. *Clin Nutr* 2002; 21 (2): 135-9.
33. Heyland DK, Dhaliwal R, Day AG, Muscedere J, Drover J, Suchner U, Cook D; Canadian Critical Care Trials Group. 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. *Proc Nutr Soc* 2006; 65 (3): 250-63.
34. Berg A, Bellander BM, Wanecek M, Norberg A, Ungerstedt U, Rooyackers O, Wernerman J. The pattern of amino acid exchange across the brain is unaffected by intravenous glutamine supplementation in head trauma patients. *Clin Nutr* 2008; 27 (6): 816-21.
35. Berg A, Bellander BM, Wanecek M, Gamrin L, Elving A, Rooyackers O, Ungerstedt U, Wernerman J. Intravenous glutamine supplementation to head trauma patients leaves cerebral glutamate concentration unaffected. *Intensive Care Med* 2006; 32 (11): 1741-6.