

# Usos de la glutamina en pediatría

Johnny Marante, MD\*  
Rosario Rodríguez, MD\*  
Karolina C López, MD\*\*  
Lenny G González, MD\*\*  
Lucy S Flores, MD\*\*  
Danielinne C Villalobos, MD\*\*  
Laura M Debrot, MD†  
Dianora C Navarro, MD\*\*  
María T Achiques, MD††  
Marbelia T Martínez, MD\*\*

## Resumen

La glutamina, aminoácido “condicionalmente indispensable” tiene un rol clave en la respuesta del intestino delgado ante diferentes agresiones. Bajo ciertas condiciones de estrés clínico y quirúrgico ocurren cambios y atrofia en la mucosa intestinal, originando diversos grados de desnutrición. Investigadores han demostrado que el intestino es el órgano de mayor actividad de la glutamina y que su epitelio es considerado como blanco en la captura de la glutamina; asignándole un papel especial en la recuperación del intestino delgado. Se revisaron los trabajos recientes sobre su utilidad en el área pediátrica, con énfasis en el metabolismo intestinal y nutrición. Concluyendo que la glutamina puede ser beneficiosa y absolutamente necesaria durante las situaciones críticas.

[Marante J, Rodríguez R, López KC, González LG, Flores LS, Villalobos DC, et al. Usos de la glutamina en pediatría. MedUNAB 2005; 8 (1 Supl 1):S37-S42]

Palabras clave: Glutamina, pediatría, intestino, aminoácido, nutrición enteral.

## Introducción

En años recientes, los investigadores se han enfocado en la comprensión de la fisiopatología y los efectos tanto sistémicos como celulares de los aminoácidos de la dieta. Por una parte, este interés se relaciona con la nueva era del conocimiento de las interacciones genes-nutrientes; y por otra, son motivados por la creación de nuevas mezclas de aminoácidos (aa) a ser incorporadas en dietas sintéticas parenterales y enterales, para administrarse a pacientes con gran variedad de enfermedades con la esperanza de que dichas fórmulas atenúen el daño o mejoren la respuesta del huésped.<sup>1</sup>

Los aa no esenciales parecen ser muy importantes puesto que han sobrevivido a la selección natural y sus mecanismos de síntesis se han preservado en el organismo para mantener procesos metabólicos claves y asegurar la supervivencia.<sup>1</sup>

Los hallazgos de investigaciones sobre el aa glutamina es uno de los principales ejemplos de los beneficios que han sido obtenidos de estos enfoques.<sup>1</sup>

## Glutamina y sus antecedentes

Aislada por primera vez en 1883 del jugo de remolacha (Schulze y Bosshard, 1883), la glutamina fue posteriormente encontrada en abundancia en la harina de gliadina (Damodaran et al, 1932). En 1935, Krebs describió la síntesis de glutamina a partir de amonio y glutamato usando riñón de cobayos y ratas, destacando que, aunque “la mayoría de los aminoácidos tienen múltiples funciones, la glutamina parece ser el más versátil”.<sup>1</sup>

En la década de los 50, Eagle et al (1956), encontraron que la glutamina era un sustrato esencial para antener la división celular en los cultivos. El crecimiento no ocurría si la glutamina era excluida de ellos.<sup>1-3</sup>

\* Unidad Médica El Metro, Caracas, Venezuela.

\*\* Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, Caracas, Venezuela

† Clínica La Florida, Caracas, Venezuela.

†† Clínica Vista Alegre, Caracas, Venezuela.

Posteriormente, Windmueller y Spaeth, lograron mantener perfundido, cercano al metabolismo normal, un segmento del intestino delgado y diseñó estudios para determinar que el sustrato era esencial para dicho metabolismo. La glutamina se encontraba en el nivel más alto de la lista.<sup>1,4</sup> Desde entonces, la cantidad de información publicada de la glutamina ha crecido exponencialmente y fascinando a investigadores médicos, nutricionistas y bioquímicos.<sup>1</sup>

## Glutamina y metabolismo intestinal

La glutamina es el aa no esencial más abundante del organismo, y algunos investigadores lo han denominado como “condicionalmente esencial” por la incapacidad del cuerpo humano de sintetizarlo en cantidades suficientes en situaciones de estrés metabólico.<sup>3,5-8</sup>

Un gran número de tejidos y células en el organismo utilizan glutamina en altas concentraciones, siendo esencial para sus funciones.<sup>3</sup> En el músculo, actúa como precursor de la síntesis de proteínas e inhibe la degradación proteica. En el hígado, es utilizado en la gluconeogénesis y en la síntesis de glucógeno; en la síntesis de purinas, pirimidinas y glicosaminas en las células. También, es el sustrato principal para la producción de amonio por el riñón.<sup>9</sup>

La glutamina es cuantitativamente el más importante combustible para la mucosa intestinal. Es metabolizada a glutamato por la glutaminasa dependiente de fosfato. El glutamato sufre transaminación con el piruvato generando L-alanina y 2-oxoglutarato. El metabolito tardío (2-alfacetoglutarato) luego de oxidado en el ciclo del ácido tricarbónico genera malato; el cual, por la acción de la enzima málica dependiente del NADP<sup>+</sup> produce piruvato. El NADH y FADH<sub>2</sub> por esta vía son utilizados para donar electrones a la cadena transportadora de electrones en la mitocondria; y por lo tanto, promover la síntesis de ATP. La L-alanina producida en esta ruta, es llevada a través de la vena porta al hígado.<sup>3</sup>

Desde una perspectiva metabólica, la glutamina sigue esencialmente dos vías funcionales. En la primera, el nitrógeno-amida de la glutamina es usado en apoyo de la síntesis de purina, pirimidina y amino-azúcares. En la segunda, la cadena de carbono y el grupo alfa-amino de la glutamina son transformados por diferentes vías en otros aminoácidos, principalmente prolina, citrulina, ornitina y arginina. Esta división bioquímica del metabolismo de la glutamina también refleja una departamentalización intracelular, a pesar de que la síntesis de purina, pirimidina y amino-azúcares son actividades citoplasmáticas; el metabolismo del esqueleto del carbón de la glutamina es iniciado por su deaminación a través de la glutaminasa dependiente del fosfato en la mitocondria. Este hecho es importante para responder si la glutamina es necesaria para el metabolismo en la mucosa de la célula. Por un lado, el hecho de que el grupo amida de la glutamina es útil específicamente para

la glicosilación del núcleo y de la mucina, y por lo tanto implica que la presencia de la glutamina es obligatoria para el mantenimiento de la actividad secretoria y proliferativa celular.<sup>10</sup>

Un área de investigación prometedora, es el rol de la glutamina en la síntesis de amino-azúcares. Este papel tiene dos implicaciones potenciales: primero, al influenciar la síntesis de los componentes de la matriz extracelular, ya que la glutamina puede ser un factor en el mantenimiento de la estructura de la mucosa, especialmente manteniendo las uniones delgadas. Segundo, por ser un precursor potencial para la síntesis de la N-acetilglucosamina y N-acetilgalactosamina, la glutamina podría jugar un rol crítico en la síntesis de la mucina y en consecuencia en el mantenimiento de la barrera pasiva para el ingreso bacterial.<sup>7</sup>

## Glutamina y estados catabólicos

Los estados catabólicos se caracterizan por un metabolismo destructivo, que resulta en una rápida pérdida de masa corporal y cambios en la composición corporal.<sup>11</sup>

Los eventos dañinos pueden iniciar una respuesta de estrés, que consiste en una compleja cascada de eventos neurohormonales, mediados por el sistema nervioso simpático, el glucagón, el cortisol, la insulina, la hormona de crecimiento, citoquinas y mediadores lipídicos. Las principales manifestaciones clínicas de esta respuesta son: taquicardia, taquipnea, pérdida de peso corporal, grasa y músculo esquelético; así como, la expansión del líquido extracelular. La grasa corporal y las proteínas del músculo esquelético se movilizan para ser usadas como combustible para el alto gasto de energía durante el catabolismo.<sup>12</sup>

Posterior al trauma, en la fase inicial el metabolismo se enlentece, disminuye el consumo de oxígeno y la energía se deriva principalmente a los órganos vitales. La energía es suministrada por el aumento de la glucosa plasmática aportada por las reservas de glucógeno de hígado y músculos a través de la glucogénesis, y por otra parte, mediante la proteólisis de los aa provenientes de la neoglucogénesis. El aumento del metabolismo, del consumo de oxígeno, de la temperatura corporal y del catabolismo caracteriza la fase tardía. Dentro de las 60 horas siguientes del daño, las reservas de glucógeno se depletan y la neoglucogénesis aumenta para satisfacer las demandas de energía. Adicionalmente, sucede un aumento en el flujo de aa desde los músculos. Originando depleción de las proteínas musculares e incremento de la ureogénesis, pérdida muscular principalmente, balance nitrogenado negativo, pérdida de funciones de órganos vitales y retraso en la mejoría. En los primeros 14 días luego del trauma, el hipermetabolismo puede acabar con las reservas de proteínas esenciales con el consecuente riesgo del paciente a desarrollar graves complicaciones, tales como sepsis y falla multiorgánica.<sup>12</sup>

El desgaste muscular que ocurre en los estados catabólicos resulta principalmente de la ruptura acelerada de las proteínas de las miofibrillas, así como de la actina y la miosina, las cuales componen el 60-70% de la proteína muscular del hombre. Recientemente, la fisiopatología de la ruptura acelerada de proteínas durante los estados catabólicos ha sido identificada como un sistema proteosoma-ubiquitina. Otros mecanismos fisiopatológicos de la proteólisis son la degradación proteica mitocondrial y lisosomal. Estos eventos pueden ser revertidos después de restaurarse el metabolismo normal y con la realimentación.<sup>12</sup>

Durante los estados catabólicos, la glutamina es importante para el intestino, ya que las células de la mucosa intestinal y los tejidos linfoides relacionados con el intestino la usan como combustible para mantener la integridad de la mucosa. Si la disponibilidad de la glutamina disminuye, existe el riesgo de debilitar la barrera intestinal mediante el contenido bacteriano, tanto del lumen intestinal como del lecho vascular, y el deterioro de la respuesta inmune del tejido linfóide relacionado con el intestino.<sup>12</sup>

Las condiciones médicas asociadas al desgaste muscular son, entre otros, sepsis, trauma, quemaduras, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), cirugía mayor y terapia intensiva con quimioterapia o radioterapia.<sup>12</sup>

Bajos niveles plasmáticos de glutamina disminuyen la disponibilidad de glutamina para macrófagos y linfocitos y decrecen los niveles de citrulina, reduciendo así la síntesis de arginina. La arginina es producida por el riñón por la conversión de citrulina, la cual es un producto del metabolismo intestinal de la glutamina. Windmueller y Spaeth demostraron que la mayor fuente de citrulina circulante proviene del intestino. Considerando las importantes propiedades de la arginina, la deficiencia de glutamina en los estados catabólicos puede explicar el descenso en la síntesis renal de arginina.<sup>12</sup>

La suplementación dietética con glutamina, esta íntimamente relacionada con la mejoría de la respuesta metabólica ante situaciones de estrés e injuria. La glutamina exógena mejora el balance nitrogenado y preserva la concentración de glutamina en el músculo esquelético. Un posible mecanismo de los efectos saludables de la glutamina sobre el intestino injuriado es el aumento en la producción de arginina, la cual sirve como precursor del óxido nítrico, un potente vasodilatador.<sup>12</sup>

## Glutamina y pretérminos

Algunos estudios en animales sugirieron la posibilidad de que la suplementación de glutamina pueda beneficiar a niños de muy bajo peso al nacer.<sup>2</sup> En recién nacidos de bajo peso al nacer (pretérminos o retardo del crecimiento intrauterino) se observó mejoría en la tolerancia a la alimentación enteral y disminución en la incidencia de sepsis nosocomiales.<sup>2,13</sup>

Lacey et al, coinciden con otros estudios que demuestran una disminución de los requerimientos para ventilación mecánica en los pacientes suplementados con glutamina; debido a un mejor estado nutricional con menor depleción del músculo esquelético.<sup>13</sup> Fluidos extracelulares disminuidos pudieron jugar un papel aumentando la compliance pulmonar. La glutamina puede también aportar energía en el metabolismo pulmonar y aportar sustratos cruciales para la síntesis de lípidos pulmonares.

La glutamina enteral produce un brusco aumento de la células natural killer y DR+ HLA; explicando la baja incidencia de sepsis adquiridas en el hospital en los pretérminos suplementados. Originando un menor cambio antigénico que se evidencia por una menor traslocación bacteriana a través de la superficie de la mucosa.

La mayor tolerancia a la alimentación enteral observada en niños suplementados con glutamina puede explicarse por un desarrollo intestinal acelerado y/o un aumento del metabolismo intestinal en conjunto con las infecciones disminuidas.<sup>2, 13</sup>

## Glutamina y pacientes críticamente enfermos

El uso prolongado de la Nutrición Parenteral Total (NPT) en unidades de cuidados intensivos generalmente se acompaña de atrofia de la mucosa gástrica, originando un síndrome de malabsorción que puede impedir una adecuada nutrición enteral posterior. La ingestión de alimentos permite que la función de barrera de la mucosa intestinal se mantenga y promueva la secreción fisiológica de inmunoglobulinas, sales biliares, moco y una normal replicación del enterocito. La ausencia del suplemento de alimentos, y por ende de glutamina produce deterioro de la función intestinal.<sup>14</sup>

La inmunomodulación, la protección intestinal y la prevención de la pérdida de proteínas son modificadas con el aporte de glutamina en tales circunstancias.<sup>15</sup>

Estudios en animales han mostrado convincentemente que proveer con glutamina exógena enteral o parenteral mejora ampliamente la economía del nitrógeno, sirviendo de soporte para el mantenimiento de la integridad intestinal y promoviendo una recuperación adecuada de la mucosa intestinal afectada.<sup>14</sup>

## Glutamina y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Durante la fase inicial de la infección por el VIH, rápido reemplazo y proliferación de las células inmunológicas en el organismo aumenta los requerimientos de glutamina. Su concentración sérica desciende, promoviendo una acelerada degradación del músculo esquelético. Episodios recurrentes de infección, fiebre y diarrea también

inducen a la depleción de este aa. La NPT y la mayoría de los suplementos comercialmente disponibles no aportan suficiente glutamina para satisfacer tales demandas metabólicas.

Las funciones de los macrófagos y de los linfocitos requieren glutamina como principal fuente de combustible. La proliferación de linfocitos T en respuesta a la estimulación antigénica requiere que se aumente varias veces el aporte de glutamina. La glutamina estimula la función de los neutrófilos, la actividad de las células natural killer y la producción de inmunoglobulina A, aumentando los mecanismos de defensa.<sup>16</sup>

## Glutamina en cirugía y trauma

Se ha reportado que la glutamina mejora la función inmunológica suprimida después de una cirugía electiva. O'Riordain et al fueron los primeros en reportar los cambios inmunológicos con la administración de glutamina después de la cirugía. Midieron la síntesis de ADN de las células T y la producción de citoquinas en pacientes post-operado que recibieron NPT con/sin suplementación; después de 5 días observaron que la síntesis de ADN de las células T aumento en los pacientes suplementados; sin embargo, no se determinaron cambios en la producción de citoquinas pro-inflamatorias.<sup>17</sup>

Morlion et al monitorizaron el número de linfocitos circulantes, granulocitos neutrófilos polimorfonucleares y la generación de leucotrienos después de la cirugía. Hubo una recuperación marcada de los linfocitos en los pacientes suplementados con glutamina por 6 días después de la cirugía y un aumento significativo de la producción de leucotrienos. Debido a que los leucotrienos contienen glutation (un potente antioxidante), se planteó que la suplementación con glutamina incrementa la respuesta inmunológica después de la cirugía. Karwowska et al, administraron glutamina a pacientes después de una cirugía electiva de aneurisma de la aorta y también encontró que los niveles de inmunoglobulina A fueron 65% mayor en los pacientes suplementados. En cuanto a la suplementación enteral de glutamina en post-operados, Fish et al compararon los efectos de la NPT y la vía enteral suplementadas con glutamina en post-operados de resecciones gástricas o pancreáticas, determinando que los niveles de glutamina se alcanzaron más lentamente por la vía enteral.<sup>17</sup>

Diversos autores han concluido que hay una menor frecuencia de infección en pacientes politraumatizados quienes recibieron NPT suplementada (Houdijk et al. 1998). El mecanismo de este efecto es desconocido. Sin embargo, Houdijk et al publicaron que la expresión de los receptores HLA-DR en los monocitos fue mayor en los pacientes suplementados.<sup>17</sup>

En pacientes quemados, Mittendorfer et al concluyeron que la producción acelerada de glutamina por el músculo

esquelético no podría mantener concentraciones intracelulares de glutamina, debido a un transporte acelerado hacia el espacio extracelular de este aa y aumento de su consumo local. La suplementación se necesitó en pacientes quemados pero hasta la fecha no hay estudios de los beneficios terapéuticos de la glutamina en estos pacientes que hayan sido publicados.<sup>17</sup>

Posterior a una cirugía electiva, los pacientes suplementados con glutamina disminuyeron el balance nitrogenado negativo post-operatorio, la caída en las concentraciones intracelulares de glutamina en el pool de aa libres en el músculo esquelético y conservaron la síntesis de proteínas musculares. Además, la glutamina mejoró las alteraciones inmunológicas y disminuyó la permeabilidad intestinal. Lo más sorprendente fue que disminuyó la estadía hospitalaria un promedio de 4 días. En pacientes traumatizados un estudio demostró que la dieta enteral suplementada disminuyó la incidencia de infecciones en pacientes severamente traumatizados.<sup>17</sup>

## Glutamina y el síndrome de intestino corto

Debido a que en el síndrome de intestino corto hay malabsorción, diarrea, pérdida de electrolitos, vitaminas y oligoelementos específicos, movilización de los depósitos de grasa y proteínas musculares para cubrir el requerimiento proteico-calórico no aportado por la ingesta de alimentos provocando malnutrición en el paciente.<sup>18</sup>

La sobrevivencia a largo plazo después de una resección intestinal depende principalmente del proceso de adaptación de la mucosa; ya que la hiperplasia del intestino delgado restante mejora gradualmente la absorción de nutrientes. Este proceso depende primordialmente de nutrientes lumbales, glutamina "combustible endógeno", secreciones pancreáticas, hormonas circulantes, factores de crecimiento y moduladores intracelulares. Algunos de los cuales pueden ser administrados exógenamente a través de la nutrición enteral estimulando la respuesta trófica intestinal.<sup>19</sup>

El uso de la suplementación se justifica, ya que la glutamina es la fuente de energía preferida para los enterocitos y los leucocitos. La glutamina participa en los ciclos metabólicos del nitrógeno, generando un flujo interorgánico entre hígado, intestino delgado, riñón y músculo. Además su uso en resección intestinal extensa mejora la ganancia de peso corporal y aumenta el tamaño y la capacidad de absorción del intestino restante.<sup>18</sup>

## Glutamina y enfermedad de Crohn

No hay estudios formales en humanos de la utilidad de la glutamina como agente terapéutico en la enfermedad de Crohn; pero modelos animales con enfermedad inflamatoria intestinal sugieren que dietas enterales suplementadas con glutamina disminuyen el daño intestinal seve-

ro, la pérdida de peso, mejoran el balance nitrogenado y reducen la actividad de la enfermedad.

La enfermedad de Crohn se caracteriza por una pérdida de la regulación del sistema inmunológico con aumento del número de células T a lo largo de la pared intestinal, se especula que la mejoría de la función de estas células junto con el exceso de glutamina puede promover su actividad inflamatoria. Otra explicación posible es que la glutamina, por ser un precursor del óxido nítrico pueda contribuir directamente a la lesión tisular en esta enfermedad. Más del 25% de la glutamina metabolizada en el intestino es liberada como citrulina, luego metabolizada a arginina, un sustrato clave para la síntesis del óxido nítrico, cuya producción está aumentada en la enfermedad inflamatoria intestinal. Excesivo óxido nítrico contribuye a la lesión tisular y a la inflamación en Crohn y colitis ulcerativa; es bien sabido que la glutamina aumenta la producción de óxido nítrico por las células inmunológicas. Por lo tanto, la extrapolación de los efectos beneficiosos de la glutamina en muchos estados catabólicos se debe realizar con cuidado en la enfermedad de Crohn.<sup>20</sup>

## Glutamina y desnutrición

La atrofia de la mucosa intestinal se describe en la desnutrición con disminución de la altura de las vellosidades y aumento en la profundidad de las criptas. El efecto de la dieta suplementada con glutamina sobre la regeneración de las vellosidades de la mucosa intestinal no han sido reportadas en pacientes con malnutrición. En ratas desnutridas suplementadas con glutamina se demostró un efecto positivo en la ganancia de peso y en el trofismo (profundidad de las criptas disminuyó significativamente) de la mucosa yeyunal.<sup>21</sup>

La suplementación con glutamina al 1% en pollos no demostró diferencias en su crecimiento pero sí hubo cambios en la altura de las vellosidades y en la profundidad de las criptas en el ileon a los 7 días de edad.<sup>22</sup> En ratas a quienes se les inhibió la glutaminasa sintetasa y posteriormente, se suministró sulfoximina metionina y no suplementadas con glutamina; se observó variación significativa en el largo de las vellosidades intestinales, en su densidad, en la superficie de absorción y menor grado de interdigitaciones intercelulares.<sup>23</sup>

Conde et al estudiaron los cambios histológicos de la mucosa duodenal de pacientes pediátricos desnutridos moderados y severos suplementados y no con glutamina, con variación en el tamaño de la vellosidad pero no significativo estadísticamente.<sup>24</sup>

## Dosificación en pediatría

La dosis que la mayoría de los investigadores recomiendan en pacientes pediátricos para administración enteral es 0.3 g/kg/día de glutamina.<sup>13,15,21</sup>

## Conclusión

Finalmente, todo esto sugiere la necesidad de proveerse de glutamina endógena o exógena para mantener la integridad de la mucosa intestinal, y estos requerimientos pueden ser mayores en situaciones críticas cuando ya se conoce que el metabolismo de la glutamina en el intestino está amenazado. Concluyendo, la glutamina puede ser beneficiosa y absolutamente necesaria durante las situaciones críticas.<sup>25</sup>

## Referencias

1. Wilmore DW, Rombeau JL. Introduction to the Symposium Proceedings. *J Nutr* 2001; 131: 2447S-8S.
2. Neu J. Glutamine in the Fetus and Critically Ill Low Birth Weight Neonate: Metabolism and Mechanism of Action. *J Nutr* 2001; 2585S-9S.
3. Newsholme P, Lima MMR, Procopio J, Pithon-Curi TC, Doi SQ, Bazotte RB, et al. Glutamine and Glutamate as Vital Metabolites. *Braz J Med Biol Res* 2003 February; 36(2):153-63.
4. Reeds P, Burrin D, Stoll B, Jahoor F. Intestinal Glutamate Metabolism. *J of Nutr* 2000;978S-82S.
5. Van Acker B, Hulsewé K, Wagenmakers A, Von Meyenfeldt M, Soeters P. Response of Glutamine Metabolism to Glutamine-Supplemented Parenteral Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2000;790-5.
6. Wilmore D. Glutamine and the gut. *Gastroenterology*, 1994;1885-901.
7. Buchman A. Glutamina: Comercialmente Esencial o Condicionally Esencial? A critical Appraisal of the Human Data. *Am J Clin Nutr* 2001;74:25-32.
8. Scheppach W, Loges C, Bartram P, Christl S, Richter F, Dusel G, et al. Effect of Free Glutamine and Alanyl-Glutamine Dipeptide on Mucosal Proliferation of the Human Ileum and Colon. *Gastroenterology* 1994;107:429-34.
9. Abcouwer SF, Souba WW. Glutamina Y arginina. In: Shils ME. *Nutrición en Salud y Enfermedad*. 9 ed. Vol I. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.; 1999. p. 641-53.
10. Reeds PJ, Burrin DG. Glutamine and the Bowel. *J Nutr* 2001;131: 2505S-8S.
11. Jackson N, Carroll P, Russell-Jones D, Sönksen P, Treacher D, Umpleby A. Effects of glutamine supplementation, GH, and IGF-I on glutamine metabolism in critically ill patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; E226-E233.
12. Boelens PG, Nijveldt RJ, Houdijk APJ, Meijer S, van Leeuwen PAM. Glutamine Alimentation in Catabolic State. *J Nutr* 2001: 2569S-77S.
13. Neu J, Roig J, Meetze W, Veerman M, Carter C, Millsaps M, et al. Enteral glutamine supplementation for very low birth eight infants decreases morbidity. *J Pediatr* 1997; 691-9.
14. Tremel H, Kienle B, Eilemann L, Stehle P, Furst P. Glutamine Dipeptide-Supplemented Parenteral Nutrition Maintains Intestinal Function in the Critically Ill. *Gastroenterology* 1994;1595-601.
15. Barbosa E, Moreira E, Goes J, Faintuch J. Pilot study with a glutamine-supplemented enteral formula in critically infants. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1999; 21-4.
16. Noyer C, Simon D, Borczuck A, Brandt L, Lee M, Nehra V. A double-blind placebo-controlled pilot study of glutamine therapy for abnormal intestinal permeability in patients with AIDS. *AJG* 1998;972-5.
17. Wilmore D. The effect of glutamine supplementation in patients following elective surgery and accidental injury. *J Nutr* 2001; 2543S-9S.

18. Cukier C, Waitzberg D, Borges V, Silva M, Gama-Rodríguez J, Pinotti H. Clinical use of growth hormone and glutamine in short bowel syndrome. *Rev Hosp Clin* 1999;29-34.
19. Vanderhoof J, Kollman K, Griffin S, Adrian T. Growth hormone and glutamine do not stimulate intestinal adaptation following massive small bowel resection in the rat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 327-31.
20. Akobeng A, Miller V, Stanton J, Elbadri A, Thomas A. Double-blind randomized controlled trial of glutamine-enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;78-84.
21. Tannuri U, Carrazz F, Iriya K. The effects of glutamine-supplemented diet on the intestinal mucosa of the malnourished growing rat. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 2000;87-92.
22. Mairka A, Silva A, Santin E, Borges S, Boleil I, Macari M. Influence of glutamine supplementation on performance and intestinal villous and crypt development in broiler chickens. *Arq Bras Med Vet Zootec* 2000;52(5);34-9.
23. Potsic B, Holliday N, Lewis P, Samuelson D, DeMarco V, Neu J. Glutamine Supplementation and Deprivation: effect on Artificially Reared Rat Small Intestine Morphology. *Pediatr Res* 2002; 430-6.
24. Conde A, Barbella S, Castro Y, Rivero A, Kolster C, Macho N. Evaluación prospectiva clínica y de cambios histológicos del intestino delgado en lactantes desnutridos suplementados con glutamina. Valencia 2004. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría* 2004; 67:S58.
25. Soporte nutricional en la infancia y adolescencia. In: Ballabriga A, Carrascosa A. *Nutrición en la infancia y la adolescencia*. Madrid: Ediciones Argón S.A.; 1998. p. 528-30.