

[ r e v i s i ó n ]

# Suplementación con hidroximetilbutirato y sus efectos terapéuticos para su uso en pacientes hospitalizados

Alejandra Patricia Salas-González, María de la Luz Sevilla-González

Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México. México.

## Palabras clave

hidroximetilbutirato, nutrición clínica, suplementación, nutrición enteral

## >>RESUMEN

El hidroximetilbutirato es un metabolito derivado de la leucina, utilizado como suplemento en el área deportiva; específicamente en nutrición clínica se ha estudiado en combinación con otros nutrientes. Por ello, es necesario conocer su metabolismo, mecanismos de acción, dosis administradas y efectos para su implementación dentro de la intervención nutricional. Se realizó una búsqueda de artículos mediante la base de datos PubMed utilizando las siguientes palabras:

beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, P-hydroxy-p-methylbutyrate, hydroxy methylbutyrate, supplementation. Se tomaron los últimos cinco años como criterio de búsqueda, obteniendo 137 referencias, de las cuales solo se seleccionaron aquellas referidas a humanos, 2 revisiones sistemáticas y 2 artículos sobre metabolismo y mecanismos de acción. Se han descrito efectos positivos sobre respuesta fagocítica, masa muscular y depósitos de colágeno, además se le han atribuido beneficios en condiciones patológicas; no se han reportado efectos secundarios. La presente revisión tiene como objetivo establecer los usos, dosis y beneficios del hidroximetilbutirato para su aplicación en nutrición clínica.

*Nutr Clin Med* 2018; XII (3): 140-148

DOI: 10.7400/NCM.2018.12.3.5068

## Key words

hydroxy-methylbutyrate, clinical nutrition, supplementation

## >>ABSTRACT

Hydroxymethylbutyrate is a metabolite derived from leucine, used as a supplement in sports; it has been studied, specifically in clinical nutrition combined with other nutrients. Therefore, it is necessary to know its metabolism, mechanisms of action, doses administered and effects for its implementation within the nutritional intervention. An article search was carried

out using the PubMed database using the following words: beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, P-hydroxy-p-methylbutyrate, hydroxy methylbutyrate, supplementation. Last five years publications as a search criteria was set, obtaining 137 references of which only those in humans were selected including 2 systematic reviews and 2 articles of metabolism and mechanisms of action. Positive effects

## Correspondencia

Alejandra Patricia Salas-González  
Privada Zacamixtle #813, Colonia Petrolera. CP 89110. Tampico, Tamaulipas. México.  
E-mail: lnalejandra.salas@gmail.com

have been described on the phagocytic response, muscle mass and collagen deposits increase, in addition, benefits in pathological conditions has been attributed; no side effects have been reported. The present review aims to establish the uses, doses and benefits of hydroxymethylbutyrate for its use in clinical nutrition.

*Nutr Clin Med 2018; XII (3): 140-148*

DOI: 10.7400/NCM.2018.12.3.5068

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han descrito efectos positivos del hidroximetilbutirato sobre el aumento de masa muscular y se le han atribuido beneficios en condiciones patológicas; específicamente en el área de nutrición clínica se ha estudiado como parte de una suplementación junto con otros nutrientes. Por ello, es de suma importancia conocer su metabolismo, mecanismos de acción, dosis administradas y sus efectos como suplemento para su posible implementación dentro de la intervención nutricional.

Se realizó una búsqueda de artículos mediante la base de datos PubMed utilizando las siguientes palabras: beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, P-hydroxy-p-methylbutyrate, hydroxy methylbutyrate, supplementation, HMB. Se tomó los últimos cinco años como criterio de búsqueda es decir, durante el periodo 2012-2017. Se excluyeron aquellos realizados en modelos murinos o de otra especie. Como resultado se obtuvieron 137 referencias de las cuales solamente se seleccionaron aquellos estudios en humanos, además se incluyeron 2 revisiones sistemáticas y 2 artículos en relación al metabolismo y mecanismos de acción. También se realizó una revisión de las referencias en los artículos elegidos para identificar artículos de relevancia para ésta revisión. A continuación se describen los usos más importantes del hidroximetilbutirato y los beneficios, al momento, en nutrición clínica.

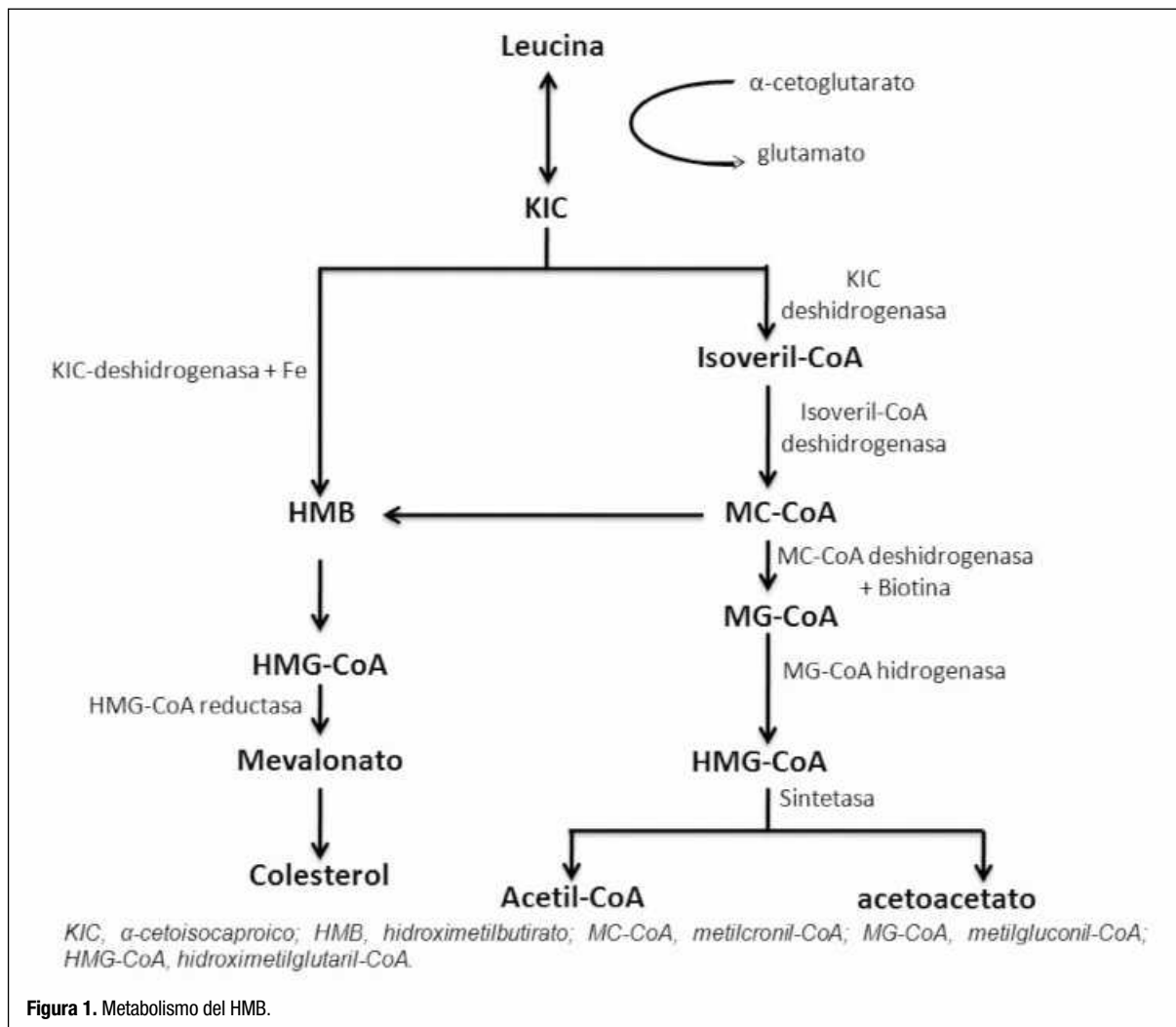
## HIDROXIMETIL-BUTIRATO

El  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato (HMB) es un ácido orgánico de cinco carbonos derivado de la Leucina (Leu) al unirse con  $\alpha$ -cetoglutarato. El 80% de la Leu se utiliza para la síntesis proteica y sólo el 5% es utilizado para convertirse en HMB a partir de  $\alpha$ -cetoisocaproico (KIC)<sup>1</sup>. Se conocen dos vías metabólicas para la síntesis de HMB, por un

lado el KIC permanece en el citosol donde, mediante una dioxigenasa es transformado a  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato en presencia de hierro<sup>2</sup>, el cual es precursor del  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilglutaril-CoA (HMG-CoA) utilizado posteriormente para la síntesis de colesterol en hígado y músculo; por otro lado el KIC sufre una oxidación hepática por una deshidrogenasa convirtiéndose en isovaleril-CoA el cual, se deshidrogena a  $\beta$ -metil-crotonil-CoA (MC-CoA) y en presencia de biotina, es carboxilado enzimáticamente y se transforma en  $\beta$ -metil-gluconil-CoA (MGCoA) hidratándose para formar hidroxil- $\beta$ -metilglutaril-CoA (HMG-CoA) y mediante una sintetasa se obtiene acetyl-CoA y acetoacetato, éste último se sintetiza a  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato<sup>3</sup>. El KIC es potencialmente tóxico; al transformarse en HMB se forma un metabolito polar el cual puede ser fácilmente excretado por la orina o bien convertirse en  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilglutaril-CoA el cual es reducido a mevalonato y así puede actuar en la síntesis de colesterol<sup>2</sup> (Figura 1). La posible ruta metabólica del HMB como precursor del Colesterol, se basa en la necesidad de éste último para la síntesis de membranas celulares y reparación de las mismas; además que ya que durante periodos de estrés muscular los requerimientos son mayores que en situaciones normales, su inhibición puede ocasionar una disminución en la función muscular, daño e incluso apoptosis de la célula muscular<sup>1-3</sup>.

## MECANISMO DE ACCIÓN DEL HMB

Diversas investigaciones han demostrado los beneficios de la suplementación con HMB aunque sus mecanismos de acción continúan en estudio. Se ha demostrado que ésta suplementación estimula la síntesis proteica al actuar sobre la cadena de señalización intracelular derivada de la insulina aumentando los niveles del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1)<sup>4</sup>, lo que acentúa la función de fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) y AKT (proteínquinasa)<sup>3</sup> lo que provo-



ca un aumento en la fosforilación de mTOR (responsable del estímulo mecánico, hormonal y nutricional) dirigiéndose específicamente hacia la proteína ribosómica S6-quinasa (S6K) y factor de iniciación-4-ligado de proteína-1 (4EBP1)<sup>1,5-7</sup>. Aunado a esto, se ha demostrado que afecta las células satélite del músculo esquelético al incrementar Myo D (marcador de la proliferación celular) lo que promueve la miogénesis y a su vez disminuye la inflamación al reducir la actividad del Factor Nuclear Kappa B (NFκB), de las ubiquitin-quinasas MURF1 y Atrogen1, lo que disminuye la proteólisis. Además regula el alza de las Caspasas, específicamente la actividad de Caspasa 3, atenuando la apoptosis mionuclear. En resumen, el mecanismo de acción de HMB prueba los efectos benéficos de su suplementación al promover la síntesis proteica y disminuir su degradación<sup>5-8</sup>.

## PAPEL NUTRICIONAL DEL HMB

La suplementación con HMB ha sido objeto de estudio desde principios de los años 90 al concluir que en situación de estrés o trauma severo tiene actividad benéfica para la proteólisis. Las primeras investigaciones realizadas por Nissen y colaboradores donde concluían que la suplementación de 1.5-3 g/día de HMB, durante tres semanas, tenía un efecto en la disminución de la proteólisis<sup>2-5</sup> relacionada al ejercicio intenso, junto con una reducción en los indicadores de daño muscular como en creatin-fosfoquinasa (CPK) y lactato deshidrogenasa (LDH)<sup>6</sup>. Al comparar la suplementación entre sujetos con o sin entrenamiento se encontró que el grupo con suplementación de HMB tenía mayor porcentaje de masa libre de grasa y una disminución en el de grasa<sup>1</sup>. Cuando se combina con dieta y ejercicio los es-

tudios han demostrado que el HMB disminuye daño muscular y degradación proteica, sin embargo también se especifica que la intensidad del ejercicio debe ser la adecuada para que la suplementación sea eficaz<sup>9,10</sup>.

En situaciones de enfermedad, estrés y catabolismo como el ayuno, el cuerpo humano utiliza las reservas de proteína y grasa como primera instancia<sup>11</sup>; la mayoría de los estudios acuerdan que la dosis óptima de suplementación con HMB es hasta 3 g/d para el mantenimiento de éstas reservas, ya que dosis hasta 6 g/d no han mostrado efectos en la fuerza y masa muscular.

## EFFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON HMB

El efecto de la suplementación con HMB ha sido examinado en distintos estudios, principalmente en el adulto mayor con desnutrición y sarcopenia<sup>12</sup> (Tabla I). En un estudio realizado por Hsieh et al de casos y controles se adminis-

tró al grupo caso 2 g/d de HMB a pacientes con alimentación por sonda durante 28 días, éste grupo tuvo aumento de peso, índice de masa corporal (IMC), disminución de la excreción de nitrógeno en comparación con el grupo control, sugiriendo el beneficio de la suplementación en éste tipo de pacientes<sup>13</sup>. En esta población es común la dependencia física, el riesgo de fragilidad y sarcopenia, esto relacionado con una pérdida de masa muscular. En el meta-análisis realizado por Wu y cols. donde se incluyeron siete ensayos controlados con una muestra total de 147 adultos mayores que recibieron HMB de 2-3 g/d durante 8 semanas, mostró una mayor ganancia de masa muscular en comparación con los controles ( $p=0.004$ ) en donde se concluye que el HMB contribuye a la preservación del músculo y su suplementación podría prevenir la atrofia muscular en el adulto mayor<sup>14</sup>. Malafarina y cols evaluaron el riesgo a presentar sarcopenia en paciente con dependencia física severa, se incluyeron 49 adultos mayores en el grupo de intervención y 43 como control, el 47.9% de los pacientes presentó riesgo de malnutrición. El primer grupo recibió una suplementación enri-

**TABLA I. RESUMEN DE LOS ESTUDIOS DE SUPLEMENTACIÓN CON HMB EN ADULTO MAYOR**

Autor	Población	Intervención	Resultados	Significancia
Hsieh y cols. 2010	Adultos mayores en cama y alimentación por sonda.  n=84 (39 casos y 40 controles).	2 g/d, durante 14 días.	Disminución del nitrógeno ureico en sangre. Disminución del nitrógeno ureico en orina.  El grupo control mostró un aumento de peso e IMC.	p=0.005 p=0.002
Wu y cols. 2015	Adultos mayores de 65 años que mostraron cambios en composición corporal al utilizar el suplemento.  n=147	2-3 g/d, durante 8 semanas.	Aumento de masa muscular en el grupo casos.	p=0.004
Malafarina y cols.	Adultos mayores de 65 años, con fractura de cadera.  n=92 (49 casos, 43 controles).	1.6 g/d de HMB. Tiempo indefinido.	Menor pérdida de peso en el grupo casos. Aumento de vitamina D Descenso de IL-1, IL-6, TNFa.	p<0.001 p=0.005
Baier y cols.	Adultos mayores de 65 años.  n=48	1.5 g/d HMB más ejercicio durante 12 semanas.	Reducción de la grasa abdominal en comparación con el grupo control.	p=0.013

cols., colaboradores; n, muestra; g/d; gramos al día; IL, interleucina; TNFa, factor de necrosis tumoral alfa.

quecida con 1.6 g/d de HMB; en los resultados hubo una mayor pérdida de peso en el grupo control ( $p < 0.001$ ), la concentración de vitamina D aumento en el grupo intervención ( $p = 0.005$ ) además se reportó un descenso en los niveles de IL-1, IL-6 y TNF $\alpha$ ; concluyendo que el HMB en la dieta mejora la masa muscular, previene el riesgo de sarcopenia y mejora la capacidad funcional<sup>15</sup>. Dato interesante observado por Baier et al, fue la relación del estado de la vitamina D sérica con la ganancia de fuerza física, un estado adecuado de vitamina D puede mitigar el aumento de ésta al suplementar con HMB<sup>16-18</sup>. Los efectos de la suplementación durante 12 semanas y entrenamiento de resistencia en 48 adultos mayores fueron examinados mediante un estudio aleatorizado; los resultados sugieren que la suplementación más el ejercicio reduce la grasa abdominal en comparación con el grupo control ( $p = 0.013$ )<sup>19</sup>.

Estos hallazgos demuestran la efectividad de la suplementación con HMB al promover el anabolismo muscular y disminuir los niveles de citoquinas<sup>20</sup> lo cual conlleva a deducir la importancia de su inclusión como parte de la intervención nutricional en pacientes con enfermedades catabólicas.

## SUPLEMENTACIÓN EN NUTRICIÓN CLÍNICA

Los pacientes con enfermedades crónico-degenerativas son susceptibles a la pérdida de masa muscular, aumento del proceso inflamatorio y pueden presentar desequilibrios inmunológicos. Numerosos estudios han demostrado el efecto de la suplementación con HMB junto con otros activos en este tipo de patologías (Tabla 2). Ellis y cols. comprobaron el efecto del HMB (3 g/d) junto con Arginina (14 g/d) y Glutamina (14 g/d) durante 24 semanas, sobre la función vascular-endotelial mediante la dilatación de la arteria branquial, la sensibilidad a proteína C reactiva y niveles de TNF $\alpha$ , después de la suplementación el grupo de casos mostró una mejoría en la dilatación arterial y, aunque no se encontraron diferencias significativas en TNF $\alpha$ , el grupo control mostró una tendencia al aumento en los niveles<sup>21</sup>. Recientemente Deutz y col en un estudio aleatorizado, doble ciego, de casos y controles, demostraron que la administración temprana (durante las primeras 72 hrs de ingreso a hospitalización) con HMB

e ingesta proteica controlada disminuye el riesgo de mortalidad y mejora el estado nutricional en los adultos mayores con desnutrición<sup>22</sup>. Kuhls y cols. (2007) estudiaron a pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos comparando pacientes con suplementación de HMB (3 g/d), con HMB adicionada con arginina (14 g/d) y glutamina (14 g/d); el segundo grupo mostró mejores balances de nitrógeno a lo largo del estudio ( $p < 0.05$ ) sugiriendo mayores efectos positivos al añadir los tres aminoácidos. Otro estudio realizado con 34 pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y ventilación mecánica, con intervención de 3 g/d de HMB durante 7 días, informó efectos anti-catabólicos, sin embargo no se evaluó adecuadamente el metabolismo proteico y el estudio se ve limitado por el tamaño de muestra pequeño<sup>23</sup>. En general, los datos de estudios en paciente en Unidades Intensivas son limitados; los estudios muestran mejorías en el balance nitrogenado.

Del mismo modo, la eficacia de la suplementación con éste metabolito, se ha demostrado en pacientes con cáncer y VIH. May y colaboradores realizaron un estudio de casos y controles donde pacientes con cáncer y pérdida de peso mayor al 5% fueron reclutados y asignados al grupo tratamiento con HMB (3 g/d), Arginina (14 g) y Glutamina (14 g) como resultado, se observó un aumento en la masa magra después de 4 semanas de suplementación; al igual Clark y cols utilizaron la misma técnica pero en pacientes con VIH y el suplemento se administró durante 8 semanas, obteniendo resultados similares, aunado a esto, se observó un aumento en el conteo de Linfocitos T (CD3, CD4 y CD8) indicando una mejoría en el sistema inmune<sup>24</sup>. Estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide y post cirugía de bypass gástrico no mostraron resultados relevantes tras la suplementación<sup>25</sup>. Basado en la teoría de que el HMB es precursor de la síntesis del colesterol<sup>26</sup> Nissen y colaboradores (2000) analizaron nueve estudios en donde se suplementó con 3 g/d de HMB durante 8 semanas, resultando una reducción del 7.3% del colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia. Dentro del mismo contexto, Peterson y cols aislaron macrófagos de aves (MQ-NCSU) exponiendo a estas con 0, 10, 20, 40, 80 y 100  $\mu\text{g}$  de HMB por  $5 \times 10^4$  unidades por campo. Aumento un 31.7% el potencial fagocítico en comparación con los controles, demostrando que el HMB induce la respuesta fagocítica

**TABLA II. RESUMEN DE ESTUDIOS CON SUPLEMENTACIÓN EN EL ÁREA CLÍNICA**

Autor	Población	Intervención	Resultados	Significancia
Ellis y cols. 2016	Adultos mayores de 65-87 años. n=32	3 g de HMB, 14 g glutamina y 14 g arginina durante 6 meses.	Mejoría en la dilatación arterial. Aumento de los niveles de TNFa.	p=0.003 Sin diferencia significativa, (p=0.059)
Deutz y cols. 2016	Adultos Mayores de 65 años con desnutrición proteica. n=652 (328 casos y 324 controles)	3 g/d de HMB durante 90 días.	Disminución del riesgo de mortalidad. Mejora en el estado nutricional.	p=0.018 p=0.009
Kuhls y cols. 2007	Pacientes en cuidados intensivos con trauma. n=100	Comparación de la suplementación de HMB (3 g/d), y HMB adicionada con arginina (14 g/d) y glutamina (14 g/d).	El segundo grupo mostró mejores balances de nitrógeno a lo largo del estudio sugiriendo mayores efectos positivos al añadir los tres aminoácidos.	p<0.05
Wandrag y cols. 2014	Pacientes en cuidados intensivos con EPOC y ventilación mecánica. n=34	Suplementación enteral, 3 g/d de HMB durante 7 días.	Disminución en PCR. Disminución en conteo de células blancas. BUN con tendencia a la disminución. Reporta efectos anti-catabólicos.	p<0.05 p<0.01 Sin significancia
May y cols. 2002	Pacientes con Cáncer. n=32	3 g/d HMB, 14 g/d Arginina, 14 g/d Glutamina durante 24 semanas.	Aumento en la masa magra. No se reportaron efectos adversos.	p=0.02
Clark y cols. 2000	Pacientes con VIH. n=68 Glutamina durante 8 semanas.	3 g/d HMB, 14 g/d Arginina, 14 g/d.	Aumento de peso corporal. Aumento en masa muscular.	p=0.009 p=0.003
Williams y cols. 2002	Sujetos sanos mayores de 70 años. n=	3 g/d HMB, 14 g/d Arginina, 14 g/d Glutamina durante 14 días.	Aumento en niveles de arginina y citrulina. Aumento en depósitos de colágeno.	p<0.03
Wong y cols. 2014	Pacientes con úlceras por presión. n=23	3 g/d HMB, 14 g/d Arginina, 14 g/d Glutamina durante 4 semanas.	Aumento de tejido viable.	p=0.013
Jones y cols. 2014	Pacientes con pie diabético. n=9	3 g/d HMB, 14 g/d Arginina, 14 g/d Glutamina durante 2 semanas.	Aumento en la concentración de hidroxiprolina.	p=0.03
Sipahi 2013	Pacientes en hemodiálisis y heridas crónicas. n=11	3 g/d HMB, 14 g/d Arginina, 14 g/d Glutamina durante 4 semanas.	Mejoría en la profundidad y apariencia de la herida. No se observó deterioro.	p=0.006 p=0.011

cols., colaboradores; TNFa, factor de necrosis tumoral alfa; g, gramos; HMB, Hidroximetilbutirato; n, muestra; g/d, gramos al día; EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; VIH, Virus de Inmunodeficiencia Humana.

de los macrófagos y además mejora la producción de óxido nítrico (NO), proponiendo a la suplementación como posible inmunomodulador<sup>6</sup>. Al combinarlo con otros aminoácidos, se ha encontrado mejores resultados no sólo en el aumento de masa muscular, también beneficios en la cicatrización de heridas y los parámetros hematológicos. El primer estudio realizado por Williams y cols. (2002) fue en 35 sujetos sanos, voluntarios, no fumadores, mayores de 70 años, a quienes se les implantó dos tubos pequeños de politetrafluoroetileno esteril (PTFE), con el fin de promover el crecimiento de fibroblastos, además fueron suplementados con una mezcla HMB (3 g/d), Arginina (14 g) y Glutamina (14 g/d). Se removieron los catéteres al día 7 y 14 analizando para acumulación de hidroxiprolina, arginina y citrulina. El grupo suplementado presentó un aumento en los niveles de arginina y citrulina en plasma aunque no se encontraron diferencias significativas; también se observó aumento de los depósitos de colágeno en forma de hidroxiprolina en el grupo con la intervención ( $p < 0.03$ )<sup>27</sup>. En un estudio aleatorizado de casos y controles se incluyeron 23 pacientes con úlceras por presión en diferentes etapas, el grupo caso fue suplementando con la misma mezcla antes mencionada, midiendo semanalmente las úlceras mediante la escala PUSH (Escala de cicatrización en úlceras por presión). La porción de tejido viable aumentó durante la suplementación comparado con el grupo control ( $p = 0.013$ )<sup>28</sup>. La misma suplementación se utilizó en 9 pacientes programados para someterse a desbridamiento de heridas para úlceras del pie diabético, durante dos semanas, recolectando muestras del tejido antes y después de la intervención nutricional, se analizaron los niveles de concentración de hidroxiprolina. El grupo de casos mostró una concentración significativamente más alta de hidroxiprolina que el grupo control ( $p = 0.03$ )<sup>29</sup>. En pacientes con hemodiálisis y heridas crónicas se realizó un estudio retrospectivo, donde se incluyeron 11 pacientes. La apariencia y profundidad de las heridas se evaluaron mediante el Tamizaje "Bates-Jensen" pre y post tratamiento, se brindó la misma suplementación durante 4 semanas. Después del tratamiento se observó una mejoría en la profundidad ( $p = 0.006$ ) y apariencia ( $p = 0.011$ ); y no se observó deterioro en el proceso de cicatrización<sup>30</sup>. Esta evidencia demuestra que la suplementación con HMB + Arginina + Glutamina mejora la cicatrización mediante un aumento en los depósitos de colágeno y una mejoría en los aspectos físicos de las heridas.

## DOSIS Y EFECTOS SECUNDARIOS

La dosis y duración de la suplementación con HMB no ha sido establecida, sin embargo, la mayoría de los estudios realizados brindan un aporte de 2-3 g/día durante un periodo desde 2 hasta 8 semanas, sin reportar efectos secundarios<sup>31</sup>, incluso Gallagher y cols administraron la suplementación de 6 g/d de HMB durante un mes sin observar cambios adversos en los metabolitos sanguíneos, del riñón o la función hepática<sup>32</sup>. Ratchmacher y cols realizaron un estudio de casos y controles en pacientes suplementados con la mezcla de HMB, Arginina y Glutamina en tres poblaciones: pacientes sanos, con VIH y pérdida de peso, y pacientes con cáncer y desnutrición aguda; la suplementación se asoció a una mejoría en el estado emocional ( $p = 0.05$ ) descenso de la debilidad física ( $p = 0.03$ ), aumento en hemoglobina, hematocrito, linfocitos y eosinófilos ( $p < 0.05$ ); paralelo a esto analizaron los efectos secundarios que podrían presentar los pacientes, los cuales se presentaron en menor frecuencia en aquellos con suplementación ( $p < 0.03$ ) concluyendo que las dosis son seguras<sup>33</sup>. Hasta 3g de HMB muestran una mejoría en la disminución de la degradación proteica, aumento de la fuerza muscular, mejorías en el sistema inmune y en la cicatrización de las heridas.

## CONCLUSIÓN

La importancia de la suplementación con HMB, pese a la pequeña cantidad de estudios, en pacientes con enfermedades crónico-degenerativas, hospitalizados o incluso en pacientes en terapia intensiva está ligada a los beneficios que aporta, al mejorar la integridad muscular y a su vez disminuir el daño proteolítico, ayuda a mejorar la función del sistema inmune mediante el aumento de la actividad fagocítica de los macrófagos (aumentando también la producción de óxido nítrico) y la proliferación de linfocitos T; además disminuye la liberación de IL-1, IL-6 y TNF $\alpha$ , lo que podría considerarse como inmunomodulador para pacientes con función inmune comprometida como VIH o cáncer. Se ha observado mejoría en los aspectos físicos de la cicatrización de heridas, con un aumento en la hemoglobina y el hematocrito, esto junto al NO, promoviendo la angiogénesis; lo cual sugiere que la suplementación puede llevarse a cabo no sólo en pacientes con úlceras por presión, si no,

también en pacientes post quirúrgicos para promover la cicatrización y disminuir los días de estancia hospitalaria. Aunque las dosis y el tiempo de suplementación no han sido establecidos, un aporte de 3 g/día de HMB puede ser una dosis óptima y aunado a otros nutrientes como Vitamina D, Arginina y Glutamina, se han demostrado mejores resultados, por lo cual se concluye

que éste metabolito puede ser potencialmente una alternativa nutricional. Es importante continuar con investigación clínica del HMB para establecer dosis y tiempos adecuados.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores expresan que no hay conflictos de intereses al redactar el manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Molgino, A; Giola, G; Rossi, F; Muscaritoli, M. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in health and disease: a systematic review of randomized trials. *Amino Acids*. 2013;45,1273-1292.
2. Manjarrez R, Torres M, González J, Alvear I. El b-hidroxi-b-metilbutirato (HMB) como suplemento nutricional (I): metabolismo y toxicidad. *Nutrición Hospitalaria*. 2015;31,590-596.
3. Manjarrez R, Torres M, González J, Alvear I. El beta-hidroxi-beta-metilbutirato (HMB) como suplemento nutricional (II): mecanismos de acción moleculares y celulares. *Nutrición Hospitalaria*. Diciembre; 2015;31,597-605.
4. He X, Dua Y, Yao K, Li F, Hou Y, Wu G, et al. Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate, mitochondrial biogenesis, and skeletal muscle health. *Amino Acids*. 2016;48,1-12.
5. Wilson J, Fitch P, Campbell B et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) *J Int Soc Sports Nutr*. 2013;10,1-14.
6. Zanchi N, Gerlinger F, Guimaraes L, Alves M, Felitti V, Santos F, et al. HMB Supplementation: clinical and athletic performance-related effects and mechanisms of action. *Amino Acids*. 2011;40,1015-1025.
7. Holeček M. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation and skeletal muscle in healthy and muscle-wasting conditions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8,529-541.
8. Hoffman J, Gepner Y, Stout J et al. HMB attenuates the cytokine response during sustained military training. *Nutrition Research*. 2016;36,553-563.
9. Durkalec K, Jeszka J, Podgorski T. The effect of a 12-week beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) Supplementation on Highly-Trained Combat Sports Athletes: A randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Nutrients*. 2017;9,1-21.
10. Wilkinson D, Hossain T, Hill D, Phillips B, Crossland H, J W, et al. Effects of leucine and its metabolite b-hidroxi-b-metilbutirato on human skeletal muscle protein metabolism. *J Physiol*. 2013;591,2911-2923.
11. Rittig N, Bach E, Thomsen H, Møller A, Hansen J, Johanssen M, et al. Anabolic effects of leucine-rich whey protein, carbohydrate, and soy protein with and without b-hidroxi-b-metilbutirato (HMB) during fasting-induced catabolism: A human randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr*. 2016;30,1-9.
12. Hasselgren P. B-hidroxi-b-metilbutirato (HMB) and prevention of muscle wasting. *Metab Clin Exp*. 2014;5-8.
13. Hsieh LC, Chow CJ, Chang WC, Liu TH, Chang CK. Effect of beta-hidroxi-beta-metilbutirato on protein metabolism in bed-ridden elderly receiving tube feeding. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016;19,200-208.
14. Wu H, Xia Y, Jiang J, Du H, Guo X, Liu X, et al. Effect of beta-hidroxi-beta-metilbutirato supplementation on muscle loss in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;61,168-175.
15. Malafarina V, Uriz-Otano F, Malafarina C, Martinez J, Zulet M. Effectiveness of nutritional supplementation on sarcopenia and recovery in hip fracture patients. A multi-centre randomized trial. *Maturitas*. 2017;101,42-50.
16. Fuller JC Jr, Baier S, Flakoll P, Nissen SL, Abumrad NN, Rathmacher JA. Vitamin D status affects strength gains in older adults supplemented with a combination of (beta)-hidrox-(beta)-metilbutirato, arginina, and lysina: a cohort study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35,757-62.
17. Baier S, Johanssen D, Abumrad N, Rathmacher JA, Nissen S, Flakoll P. Year-long changes in protein metabolism in elderly men and women supplemented with a nutrition cocktail of beta-hidroxi-beta-metilbutirato (HMB), L-arginina, and L-lysina. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33,71-82.
18. de Luis D, Izaola O, Bachiller P, Pérez J. Effect on quality of life and handgrip strength by dynamometry of an enteral specific supplements with beta-hidroxi-beta-metilbutirato and vitamin D in elderly patients. *Nutr Hosp*. 2015;32, 202-207.



19. Stout J, Fukuda D, Kendall K, Smith-Ryan A, Moon J, Hoffman J.  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate (HMB) supplementation and resistance exercise significantly reduce abdominal adiposity in healthy elderly men. *Exp Gerontol*. 2015;30.
20. Hoffman J, Gepner Y, Stout J et al. HMB attenuates the cytokine response during sustained military training. *Nutr Res*. 2016;36,553-563.
21. Ellis A, Patterson MDT, Calhoun D, Gower B. Effects of six-month supplementation with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, glutamine, and arginine on vascular endothelial function of older adults. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70,269-273.
22. Landi F, Calvani R, Tosato M, Martone AOE, Saveria G, D'Ángelo E, et al. Protein intake and Muscle Health in Old Age: From Biological Plausability to Clinical Evidence. *Nutrients*. 2016;8,1-12.
23. Wandrag L, Brett J, Frost G, Hickson M. Impact of supplementation with amino acids or their metabolites on muscle wasting in patients with critical illness or other muscle wasting illness: a systematic review. *J Hum Nutr Diet*. 2014;28, 313-330.
24. Clark R, Feleke G, Din M y cols. Nutritional Treatment for Acquired Immunodeficiency Virus- Associated Wasting Using beta-Hydroxy-beta-Methylbutyrate, Glutamine, and Arginine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;24,133-139.
25. Fitschen P, Wilson G, Wilson J, Wilund K. Efficacy of B-hydroxy-methylbutyrate supplementation in elderly and clinical populations. *Nutrition*. 2013;29,29-39.
26. Standley R, Distefano G, Pereir aS, Tian M, Kelly O, Coen P, et al. Effects of  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate (HMB) on skeletal muscle mitochondrial content and dynamics, and lipids after 10 days of bed rest in older adults. *J Appl Physiol*. 2017;123,1092-1100.
27. Williams J, Abumrad N; Barbul A. Effect of a Specialized Amino Acid Mixture on Human Collagen Deposition. *Ann Surg*. 2002;236,369-375.
28. Wong, A; Chew, A; Wang, CM; Ong, L; Zhang, SH; Young, S. The use of specialized amino acid mixture for pressure ulcers: a placebo-controlled trial. *J Wound Care*. 2014;23,259-269.
29. Jones, MS; Rivera, M; Puccinelli, CL; Wang, MY; Williams, SJ; Barber, AE. Targeted amino acid supplementation in diabetic foot wounds: pilot data and a review of the literature. *Surg Infect (Larchmt)*. 2014;6,708-712.
30. Sipahi, S; Gungor, O; Gunduz, M, Mehmet, C; Cahit, M; Tamer, A. The effect of oral supplementation with a combination of beta-hydroxi-methylbutyrate, arginina and glutamine on wound healing: a retrospective analysis of diabetic haemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2013;14,1-6.
31. Berton L, Bano G, Carrano S, Veronesse N, Pizzato S, Bolzetta F, et al. Effect of Oral Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate (HMB) Supplementation on Physical Performance in Health Old Women Over 65 years: An Open Label Randomized Controlled Trial. *PLOS one*. 2015;10,1-14.
32. Borack M, Volpi E. Efficacy and Safety of Leucine Supplementation in the Elderly. *Br J Nutr*. 2016;X,1-5.
33. Ratchmacher, J; Nissen, S; Panton, L y cols. Supplementation with a combination of beta-hydroxy-methylbutyrate (HMB), arginina, and glutamine is safe and could improve hematological parameters. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2004;28 65-75.