



**Universidad
Norbert Wiener**

UNIVERSIDAD NORBERT WIENER

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**REVISIÓN CRÍTICA: SUPLEMENTACION CON GLUTAMINA PARENTERAL EN
PACIENTES CRITICOS ADULTOS**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
ESPECIALISTA EN NUTRICIÓN CLÍNICA CON MENCIÓN EN NUTRICIÓN
ONCOLÓGICA,**

AUTOR

CINTHIA MONICA ZEBALLOS ALCALDE

ASESOR

MG. MIGUEL INOCENTE CAMONES

LIMA, 2020

DEDICATORIA

A mi familia, por ser el motivo y respaldo para buscar concluir las metas que me propongo.

Gracias por ceder parte de nuestro tiempo juntos.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por su amor y protección hacia mi familia y hacia mi.

Al docente y asesor por permitirme desarrollar este trabajo.

A la Universidad Norbert Wiener y al equipo que conforma la Segunda Especialidad en Nutrición Clínica por la colaboración que prestaron para poder desarrollar con éxito este estudio.

DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL ASESOR

DOCUMENTO DEL ACTA DE SUSTENTACIÓN

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	10
CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO	14
1.1. Tipo de investigación	14
1.2. Metodología	14
1.3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)	16
1.4. Viabilidad y pertinencia de la pregunta	16
1.5. Metodología de búsqueda de información	17
1.6. Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas	25
CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO	30
2.1. Artículo para revisión	30
2.2. Comentario crítico	33
2.3. Importancia de los resultados	36
2.4. Nivel de evidencia y grado de recomendación	36
2.5. Respuesta a la pregunta	37
RECOMENDACIONES	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
ANEXOS	48

RESUMEN

La presente investigación secundaria titulada como revisión crítica: Suplementación con glutamina parenteral en pacientes críticos adultos, tuvo como objetivo determinar la mejora de los resultados clínicos (infecciones hospitalarias, días de ventilación mecánica y días de estancia hospitalaria en UCI) de los pacientes adultos críticamente enfermos que recibieron la suplementación de la glutamina parenteral

La pregunta clínica fue: ¿La suplementación parenteral de glutamina mejorará los resultados clínicos (infecciones hospitalarias, días de ventilación mecánica y días de estancia hospitalaria en UCI) de los pacientes adultos críticamente enfermos?

Se utilizó la metodología Nutrición Basada en Evidencia (NuBE). La búsqueda de información se realizó en Science Direct, Pubmed, HINARI, Lilacs, Latindex, Scielo, ERIHPLUS, Dialnet, Redalyc, Cochrane, encontrando 62 artículos, siendo seleccionados 21 que han sido evaluados por la herramienta para lectura crítica CASPE, seleccionándose finalmente la revisión sistemática titulada como **Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review**, el cual posee un nivel de evidencia II y Grado de Recomendación Fuerte, de acuerdo a la expertise del investigador. El comentario crítico permitió concluir que existen evidencias suficientes para afirmar el efecto beneficioso de reducir la mortalidad hospitalaria, las complicaciones infecciosas, días de ventilación asistida, así como los días de estancia en las unidades de cuidados críticos de la suplementación de glutamina endovenosa.

Palabras clave: paciente crítico, glutamina parenteral

SUMMARY

The present secondary investigation entitled as a critical review: Parenteral glutamine supplementation in critically ill adult patients, aimed to determine the improvement of clinical outcomes (hospital infections, days of mechanical ventilation and days of hospital stay in the ICU) of critically ill adult patients who received parenteral glutamine supplementation

The clinical question was: Will parenteral glutamine supplementation improve clinical outcomes (hospital infections, days of mechanical ventilation and days of hospital stay in the ICU) of critically ill adult patients?

The Evidence-Based Nutrition (NuBE) methodology was used. The information search was carried out in Science Direct, Pubmed, HINARI, Lilacs, Latindex, Scielo, ERIHPLUS, Dialnet, Redalyc, Cochrane, finding 62 articles, of which 21 were selected and evaluated by the CASPE critical reading tool, finally selecting A systematic review entitled Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review, which has a level of evidence II and a Strong Recommendation Grade, according to the researcher's expertise. The critical comment allowed us to conclude that there is sufficient evidence to affirm the beneficial effect of reducing hospital mortality, infectious complications, days of assisted ventilation, as well as days of stay in critical care units of intravenous glutamine supplementation.

Key words: critical patient, parenteral glutamine

INTRODUCCIÓN

La glutamina (GLN) es el aminoácido no esencial más abundante en el plasma, y participa en una amplia variedad de procesos en el cuerpo. Representa aproximadamente el 30% de los aminoácidos libres de plasma. La mayoría de la glutamina en el cuerpo es sintetizada por el músculo esquelético, mientras que el cerebro y el pulmón sintetizan el resto. (1) A pesar de su posibilidad de ser sintetizado, GLN ha sido descrito como condicionalmente esencial en el estado catabólico (2).

En la actualidad se comprende que la GLN se utiliza rápidamente por subpoblaciones celulares del sistema inmune tales como los linfocitos, los macrófagos y los neutrófilos.(3-5) La GLN es también el sustrato energético de células como los enterocitos y los colonocitos.(6-8)

Igualmente, la GLN es captada ávidamente por los fibroblastos: las células precursoras de los fibrocitos involucrados en los procesos de reparación y cicatrización tisulares.(9,10) Todas estas células consumen GLN preferencialmente gracias a la condición de este aminoácido como donante de átomos de carbono y nitrógeno. En virtud de lo anterior, se ha establecido a la GLN como un aminoácido condicionalmente esencial en situaciones de estrés metabólico, cuando la actividad metabólica de las subpoblaciones celulares antes mencionadas se incrementa notablemente como parte de los mecanismos de respuesta a la agresión.

Los adultos gravemente enfermos pueden definirse como un grupo de pacientes con un estado médico o quirúrgico potencialmente mortal que necesitan tratamiento en una unidad de cuidados intensivos (UCI) (11)

Dado que los pacientes gravemente enfermos se pueden presentar con niveles séricos disminuidos de GLN, al igual que concentraciones intramusculares reducidas del aminoácido (en virtud de la depleción de la masa muscular esquelética, la desnutrición y el hipercatabolismo); y que la disminución de la GLN se puede trasladar a una peor evolución y una mayor mortalidad, entonces sería natural anticipar que la repleción exógena del aminoácido trajera como

consecuencia una mejor evolución, una menor tasa de complicaciones, y una superior supervivencia.(12,13) La GLN está involucrada en numerosas funciones celulares, entre ellas el mantenimiento del equilibrio ácido-básico, la actividad antioxidante, y la síntesis de macromoléculas indispensables en la homeostasis como los neurotransmisores y los ácidos nucleicos. (14) La GLN participa en los mecanismos de preservación de la función metabólica tisular en estados de estrés, sostiene la producción de ATP después de la sepsis y la injuria, provee a las subpoblaciones celulares en rápido crecimiento y proliferación de átomos de carbono y nitrógeno, y ayuda a atenuar la resistencia a la insulina. La Gln protege también a las células y los tejidos de la injuria y la agresión a través de la expresión aumentada de las proteínas HSP (del inglés Heat-Shock-Proteins), la atenuación de la disfunción de la barrera intestinal, y la disminución de la apoptosis.(15)

Asimismo, la GLN también está involucrada en los mecanismos de protección de células y tejidos contra las especies reactivas de oxígeno (EROs). La administración exógena de GLN puede provocar un aumento de la actividad glutatión deshidrogenasa (GSH), (16) a la vez que la atenuación de la expresión de la actividad de la sintasa inducible de óxido nítrico (iNOS), en respuesta al estrés, la sepsis y la injuria.(17)

Igualmente, la GLN actúa como un regulador de la actividad del sistema inmune a la vez que como agente anti-inflamatorio, al atenuar la liberación de citoquinas y el factor nuclear kappa B (NFkB), y con ello, inhibir la activación por la quinasa del estrés.(18,19)

Se ha acumulado una abundante literatura sobre los efectos y los beneficios de la suplementación con GLN (en cualquiera de las formas farmacéuticas anteriormente descritas) en las distintas esferas de la atención médica y quirúrgica.(20,21) Se han reconocido los efectos positivos de la adición de GLN a los esquemas NP que se administran en varias subpoblaciones de pacientes críticos, como serían los quemados, los aquejados por trauma, sepsis, y pancreatitis aguda, y los que

evolucionan después de una cirugía de alto impacto metabólico. La suplementación con Gln podría mejorar la homeostasis de la glucosa durante la respuesta al trauma, lo que traería consigo un riesgo menor de complicaciones, incluidas las infecciones intrahospitalarias; así como un menor uso de la insulino terapia. (22,23)

El presente trabajo de investigación se fundamenta en que diversos estudios clínicos han demostrado que la GLN desempeña un papel fundamental en la inducción de las vías de protección celular, actuando también en la modulación de la respuesta inflamatoria y la prevención de lesiones orgánicas (24). Por el contrario, otros estudios plantearon dudas sobre la verdadera eficacia y seguridad de la suplementación con este aminoácido en pacientes en estado crítico (25,26). Recientemente, algunos metaanálisis reafirmaron que la suplementación con GLN parece reducir la mortalidad y la duración de la hospitalización en pacientes en estado crítico (27-30)

Esta investigación se justifica porque permite motivar a los profesionales de nutrición sobre conocer los efectos en los resultados clínicos de la suplementación de glutamina parenteral en pacientes críticos, ya que en la actualidad hay opiniones diversas entre si existen beneficios significativos o no.

Asimismo, esta investigación, permitirá incorporar un criterio de elección del mejor artículo que nos pueda brindar la información necesaria sobre los efectos del uso de glutamina endovenosa en pacientes críticos

Ante un escenario tan diverso y resultados contradictorios, el objetivo de esta revisión crítica de la literatura fué analizar si la suplementación parenteral de Glutamina, como parte de la terapia nutricional, tiene algún efecto relevante en los resultados clínicos para pacientes adultos en estado crítico.

Esta investigación orienta a los profesionales de salud a conocer los efectos del uso de glutamina endovenosa en pacientes críticos, lo cual nos permite determinar la posibilidad de uso de estos nutrientes en dichos pacientes.

Finalmente, este estudio se convertirá en referencia para nuevos estudios en beneficio de los pacientes críticos que reciben suplementación de glutamina parenteral.

CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

1.1 Tipo de investigación

El tipo de investigación es secundaria, debido al proceso de revisión de la literatura científica basada en principios metodológicos y experimentales que selecciona estudios cuantitativos y/o cualitativos, con la finalidad de dar respuesta a un problema planteado y previamente abordado por una investigación primaria.

1.2 Metodología

La metodología para la investigación se realizará según las 5 fases de la Nutrición Basada en Evidencias (NuBE) para el desarrollo de la lectura crítica:

- a) **Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática:** se procedió a estructurar y concretar la pregunta clínica que se relaciona con la estrategia PS, donde (S) es la situación clínica con los factores y consecuencias relacionados, de un tipo de paciente (P) con una enfermedad establecida. Asimismo, se desarrolló una búsqueda sistemática de la literatura científica vinculada con palabras clave que derivan de la pregunta clínica.

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se utilizaron como motores de búsqueda bibliográfica a Google Académico, Dimensions, BASE, ERIC, JURN.

Luego se procedió a realizar la búsqueda sistemática utilizando como bases de datos a Science Direct, Pubmed, HINARI, Lilacs, Latindex, Scielo, ERIHPLUS, Dialnet, Redalyc, Cochrane.

- b) **Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** se fijaron los criterios para la elección preliminar de los artículos de acuerdo con la situación clínica establecida.

- c) **Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** mediante la aplicación de la herramienta para la lectura crítica CASPE se valoró cada uno de los artículos científicos seleccionados anteriormente, según el tipo de estudio publicado.
- d) **Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:** los artículos científicos que se evaluaron por CASPE son evaluados considerando un nivel de evidencia (tabla 1) y un grado de recomendación (tabla 2) para cada uno de ellos.

Tabla 1. Nivel de Evidencia para evaluación de los artículos científicos

NIVEL DE EVIDENCIA	DESCRIPCIÓN
I	Ensayos clínicos. Responde al menos las 11 preguntas afirmativamente del CASPE
II	Revisión sistemática. Responde al menos 1,2,3,4, 6, 8, 9, 10 de las preguntas del CASPE
III	Otros tipos de estudios clínicos. Responde al menos 1, 2, 3 y la pregunta 11 del CASPE

Tabla 2. Grado de Recomendación para evaluación de los artículos científicos

Grado de Recomendación	Estudios evaluados
FUERTE	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8, o Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente las preguntas 4 y 6, o Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8
DEBIL	Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7, o Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6, o Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8

- e) **Aplicación, evaluación y actualización continua:** de acuerdo con la búsqueda sistemática de la literatura científica y selección de un artículo que

responda la pregunta clínica, se procedió a desarrollar el comentario crítico según la experiencia profesional sustentada con referencias bibliográficas actuales; para su aplicación en la práctica clínica, su posterior evaluación y la actualización continua al menos cada dos años calendarios.

1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)

Se identificó el tipo de paciente y su situación clínica para estructurar la pregunta clínica, descrito en la tabla 3.

Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS

POBLACIÓN (Paciente)	Adultos críticamente enfermos
SITUACIÓN CLÍNICA	Resultados Clínicos (infecciones hospitalaria, días de ventilación mecánica y días de estancia hospitalaria en UCI) de la suplementación de glutamina parenteral
<p>La pregunta clínica es:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿La suplementación parenteral de glutamina mejorará los resultados clínicos (infecciones hospitalarias, días de ventilación mecánica y días de estancia hospitalaria en UCI) de los pacientes adultos críticamente enfermos? 	

1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta

La pregunta clínica es viable debido a que considera la posible mejora en los resultados clínicos de los pacientes adultos críticos como disminución de infecciones hospitalarias, disminución de la estancia hospitalaria y disminución de la mortalidad entre otros. La pregunta es pertinente debido a que se dispone de diversos estudios clínicos desarrollados a nivel internacional, lo cual genera una base bibliográfica completa sobre el tema.

1.5 Metodología de Búsqueda de Información

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se describe las palabras clave (tabla 4), las estrategias de búsqueda (tabla 5) y se procede a la búsqueda de artículos científicos sobre estudios clínicos que respondan la pregunta clínica, mediante el uso de motores de búsqueda bibliográfica como Google Académico, BASE, ERIC, JURN.

Luego del hallazgo de los artículos científicos, se procedió a realizar la búsqueda sistemática de artículos a manera precisa y no repetitiva utilizando como bases de datos a Science Direct, Pubmed, HINARI, Lilacs, Latindex, Scielo, ERIHPLUS, Dialnet, Redalyc, Cochrane.

Tabla 4. Elección de las palabras clave

PALABRAS CLAVE	INGLÉS	PORTUGUÉS	SIMILARES
Glutamina	Glutamine	Glutamina	Alanin-Glutamine, Dipeptido Glutamina
Parenteral	Parenteral	Parenteral	Endovenoso
Paciente Crítico	Critically Paitnets	Paciente Crítico	Paciente grave, gravemente enfermo.

Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos

Base de datos consultada	Fecha de la búsqueda	Estrategia para la búsqueda	N° artículos encontrados	N° artículos seleccionados
Scielo	12/10/2020	Búsqueda bases de datos virtuales, Internet	16	4
Pubmed	18/10/2020		8	3
Hinari	19/10/2020		10	3
Redalyc	20/10/2020		2	0
Dialnet	26/10/2020		3	1

Science direct	28/10/2020		5	3
ERIHPLUS	01/11/2020		4	1
Lilacs	02/11/2020		6	2
Redalyc,	07/11/2020		4	2
Cochrane	08/11/2020		4	2
TOTAL			62	21

Una vez seleccionados los artículos científicos de las bases de datos descritos en la tabla 5, se procedió a desarrollar una ficha de recolección bibliográfica que contiene la información de cada artículo (tabla 6).

Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica

Autor (es)	Título del artículo	Revista (año, volumen, número)	Link	Idioma	Método
J. Abilés et al	Efectos de la suplementación con glutamina sobre el sistema antioxidante y la per oxidación lipídica en pacientes críticos con	Nutrición Hospitalaria 2008;23(4):332-339	http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-1611200800500005	Español	Recolección de la web

	nutrición parenteral.				
Rodrigo Fernandes Weyll Pimentel and Sandra Lúcia Fernandes	Effects of parenteral glutamine in critically ill surgical patients: a systematic review and meta-analysis	Nutrición Hospitalaria 2020; 37 (3): 616-621	https://pdfs.semanticscholar.org/d7c6/c702b80e64491966999fa5f252da7b203137.pdf	Inglés	Recolección de la web
G. Mercadal Orfila, et al	Utilización de glutamina en nutrición parenteral en paciente crítico: efectos sobre la morbi-mortalidad	Nutrición Hospitalaria 2007; 22 (1): 61-67	http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v22n1/original3.pdf	Español	Recolección de la web
Kun-Ming Tao et al	Glutamine supplementation for critically ill adults	Base de datos Cochrane Syst Rev. 2014 Sep; 2014(9): CD010050.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6517119/pdf/CD010050.pdf	Inglés	Recolección de la web
Thomas R. Ziegler, M.D.	Efficacy and Safety of Glutamine-Supplemented Parenteral	Ann Surg. 2016 Abr; 263(4): 646–655.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/P	Inglés	Recolección de la web

	Nutrition in Surgical ICU Patients: An American Multicenter Randomized Controlled Trial		MC4877187/		
Daren Heyland, M.D et al	A randomized trial of glutamine and antioxidants in Critically Ill patients	New England Journal of Medicine 2013; 368:1489-1497	https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1212722	Inglés	Recolección de la web
Ioana Marina Grintescu et al	The influence of parenteral glutamine supplementation on glucose homeostasis in critically ill polytrauma patients—A randomized-controlled clinical study	Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved. Clinical Nutrition 34 (2015) 377e382	https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(14)00137-X/fulltext	Inglés	Recolección de la web
Novak, Frantisek MD et al	Glutamine supplementation in serious illness: A systematic	Critical Care Medicine: September 2002 - Volume 30 - Issue 9 - p 2022-2029	https://journals.lww.com/ccmjournal/2002/09000/Glutamine_supp	Inglés	Recolección de la web

	review of the evidence		lementatio n_in_serio us_illness_ _A.11.aspx		
Goeters, Christiane MD et al	Parenteral l- alanil-l- glutamine improves 6- month outcome in critically ill patients	Critical Care Medicine: September 2002 - Volume 30 - Issue 9 - p 2032-2037	https://scihubtw.tw/10.1097/00003246-200209000-00013	Inglés	Recolec ción de la web
Lea Bollhalder et al	A systematic literature review and meta- analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementatio n	Clinical Nutrition Volume 32, Issue 2, April 2013, Pages 213-223	https://scihubtw.tw/10.1016/j.clnu.2012.11.003	Inglés	Recolec ción de la web
J. Pérez Barcena et al.	Eficacia del dipéptido N(2)- L-Alanil-L- glutamina en los pacientes traumáticos ingresados en la UCI; estudio prospectivo, multicéntrico,	Nutrición Hospitalaria 2012; 27 (1): 116-122	http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-1611201200100013	Español	Recolec ción de la web

	aleatorizado y doble ciego; hipótesis y protocolo				
Paul Castillo RODAS	Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome	Clinical Science (2012) 122, 591–597 (https://cites.eerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.272.1803&rep=rep1&type=pdf	Inglés	Recolección de la web
Maiko Mori et al.	Endogenous glutamine production in critically ill patients: the effect of exogenous glutamine supplementation	Critical Care 2014, 18:R72	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4056090/pdf/cc13829.pdf	Inglés	Recolección de la web
Inga Tjäder et al.	Effects on skeletal muscle of intravenous glutamine supplementation to ICU patients	Intensive Care Med (2004) 30:266-275	file:///C:/Users/user/Downloads/Tj%C3%A4der2004_Article_EffectsOnSke	Inglés	Recolección de la web

			letalMuscle OfIntra.pdf		
Pierre Déchelotte, MD et al.	L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: The French controlled, randomized, double-blind, multicenter study	Critical Care Medicine 2006 Vol. 34, N°3	https://www.academia.edu/13745649/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	Inglés	Recolección de la web
Nedim Çekmen et al.	The impact of L-alanyl-L-glutamine dipeptide	Elsevier Ltd and European Society for Clinical	file:///C:/Users/user/Downloads/The_impac	Inglés	Recolección de la web

	supplemented total parenteral nutrition on clinical outcome in critically ill patients	Nutrition and Metabolism. All rights reserved. Clinical Nutrition 6 (2011) c 64- c67	t_of_L_ala nyl_L_glut amine_dip ep.pdf		
Qi-Hong Chen et al.	The effect of glutamine therapy on outcomes in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials	Critical Care 2014, 18:R8	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4057299/pdf/cc13185.pdf	Inglés	Recolección de la web
Jon Perez-Barcena et al.	A randomized trial of intravenous glutamine supplementation in trauma ICU patients	Intensive Care Medicine volume 40, pag 539–547(2014)	https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-014-3230-y	Inglés	Recolección de la web
Peter Stehle et al.	Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill	Clinical nutrition ESPEN, 17, 75-85. doi: 10.1016/j.clnesp.2016.09.007	https://scihub.tw/10.1016/j.clnesp.2016.09.007	Inglés	Recolección de la web

	patients: A systematic evaluation of randomised controlled trials				
Paul E Wischmeyer et al	Parenteral glutamine supplementatio n in critical illness: a systematic review	Critical Care 2014, 18:R76	https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc13836	Inglés	Recolec ción de la web

1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

A partir de los artículos científicos seleccionados (tabla 6) se evalúa la calidad de la literatura mediante la lista de chequeo de “Critical Appraisal Skills Programme España” (CASPe) (tabla 7).

Tabla 7. Análisis de los artículos mediante la lista de chequeo CASPE

Título del artículo	Tipo de investigación metodológica	Lista de chequeo empleada	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Efectos de la suplementación con glutamina sobre el sistema antioxidante y la per oxidación lipídica en pacientes críticos con nutrición parenteral.	Estudio clínico analítico	CASPE	I	DEBIL

Effects of parenteral glutamine in critically ill surgical patients: a systematic review and meta-analysis	Revisión sistémica	CASPE	II	FUERTE
Utilización de glutamina en nutrición parenteral en paciente crítico: efectos sobre la morbi-mortalidad	Estudio clínico de casos y controles	CASPE	I	DEBIL
Glutamine supplementation for critically ill adults	Revisión sistémica	CASPE	II	FUERTE
Efficacy and Safety of Glutamine-Supplemented Parenteral Nutrition in Surgical ICU Patients: An American Multicenter Randomized Controlled Trial	Estudio clínico aleatorizado	CASPE	I	FUERTE
A randomized trial of glutamine and antioxidants in Critically Ill patients	Estudio clínico aleatorizado	CASPE	I	DEBIL
The influence of parenteral glutamine supplementation on glucose homeostasis in critically ill polytrauma patients—A randomized-controlled clinical study	Estudio clínico aleatorizado	CASPE	I	DEBIL

Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence	Revisión sistémica	CASPE	II	FUERTE
Parenteral l-alanyl-l-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients	Estudio clínico aleatorizado	CASPE	I	Fuerte
A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation	Revisión sistémica	CASPE	II	FUERTE
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	Ensayo Clínico	CASPE	I	DEBIL
Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome	Ensayo clínico	CASPE	I	DEBIL
Endogenous glutamine production in critically ill patients: the effect of exogenous glutamine	Ensayo clínico	CASPE	I	DEBIL
Effects on skeletal muscle of intravenous	Ensayo clínico	CASPE	I	DEBIL

glutamine supplementation to ICU patients				
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	Ensayo clínico	CASPE	I	FUERTE
The impact of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on clinical outcome in critically patients	Ensayo clínico	CASPE	I	FUERTE
The effect of glutamine therapy on outcomes in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials	Revisión sistemática	CASPE	II	FUERTE
A randomized trial of intravenous glutamine supplementation in trauma ICU patients	Ensayo clínico	CASPE	I	DEBIL
Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the	Revisión sistemática	CASPE	II	FUERTE

clinical outcomes of critically ill patients: A systematic evaluation of randomised controlled trials				
Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review	Revisión sistemática	CASPE	II	Fuerte

CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

2.1 Artículo para revisión

- a) **Título:** Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review
- b) **Revisor:** Licenciada Cinthia Mónica Zeballos Alcalde
- c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú
- d) **Dirección para correspondencia:** monicazeballosalcalde@gmail.com,
monica_zeballos@hotmail.com
- e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

Wischmeyer, P.E., Dhaliwal, R., McCall, M. et al. Suplementación de glutamina parenteral en enfermedad crítica: una revisión sistemática. Crit Care 18, R76 (2014). <https://doi.org/10.1186/cc13836>

- f) **Resumen del artículo original:**

Antecedentes

The potential benefit of parenteral glutamine (GLN) supplementation has been one of the most commonly studied nutritional interventions in the critical care setting.

Traducción:

El beneficio potencial de la suplementación con glutamina parenteral (GLN) ha sido una de las intervenciones nutricionales más comúnmente estudiadas en el entorno de cuidados críticos.

Objetivos

The aim of this systematic review was to incorporate recent trials of traditional parenteral GLN supplementation in critical illness with previously existing data.

Traducción:

El objetivo de esta revisión sistemática fue incorporar ensayos recientes de la suplementación parenteral tradicional de GLN en enfermedades críticas con datos previamente existentes.

Metodología

All randomized controlled trials of parenterally administered GLN in critically ill patients conducted from 1997 to 2013 were identified. Studies of enteral GLN only or combined enteral/parenteral GLN were excluded. Methodological quality of studies was scored and data was abstracted by independent reviewers.

Traducción:

Se identificaron todos los ensayos controlados aleatorizados de GLN administrado por vía parenteral en pacientes en estado crítico realizados entre 1997 y 2013. Se excluyeron los estudios de GLN enteral solamente o GLN enteral/parenteral combinado. Se obtuvo una puntuación de la calidad metodológica de los estudios y los datos fueron abstraídos por revisores independientes.

Resultados

A total of 26 studies involving 2,484 patients examining only parenteral GLN supplementation of nutrition support were identified in ICU patients. Parenteral GLN supplementation was associated with a trend towards a reduction of overall mortality (relative risk (RR) 0.88, 95% confidence interval

(CI) 0.75, 1.03, $P = 0.10$) and a significant reduction in hospital mortality (RR 0.68, 95% CI 0.51, 0.90, $P = 0.008$). In addition, parenteral GLN was associated with a strong trend towards a reduction in infectious complications (RR 0.86, 95% CI 0.73, 1.02, $P = 0.09$) and ICU length of stay (LOS) (WMD -1.91 , (95% CI -4.10 , 0.28 , $P = 0.09$) and significant reduction in hospital LOS (WMD -2.56 , 95% CI -4.71 , -0.42 , $P = 0.02$). In the subset of studies examining patients receiving parenteral nutrition (PN), parenteral GLN supplementation was associated with a trend towards reduced overall mortality (RR 0.84, 95% CI 0.71, 1.01, $P = 0.07$).

Traducción:

Se identificaron un total de 26 estudios en los que participaron 2.484 pacientes que examinaron únicamente la suplementación parenteral de GLN de apoyo nutricional en pacientes con UCI. La suplementación parenteral de GLN se asoció con una tendencia hacia una reducción de la mortalidad general (riesgo relativo (RR) 0,88, Intervalo de confianza del 95% (CI) 0,75, 1,03, P a 0,10) y una reducción significativa de la mortalidad hospitalaria (RR 0,68, IC del 95% 0,51, 0,90, P a 0,008). Además, el GLN parenteral se asoció con una fuerte tendencia hacia una reducción de las complicaciones infecciosas (RR 0,86, IC 95% 0,73, 1,02, P a 0,09) y la duración de la estancia (LOS) de la UCI (WMD $-1,91$, (IC del 95% $-4,10$, $0,28$, P a 0,09) y una reducción significativa en los días de estancia hospitalaras (WMD $-2,56$, IC del 95% $-4,71$, $-0,42$, P a 0,02). En el subconjunto de estudios que examinan a los pacientes que reciben nutrición parenteral (PN), la suplementación parenteral de GLN se asoció con una tendencia a reducir la mortalidad global (RR 0,84, IC del 95% 0,71, 1,01, P a 0,07).

Conclusiones

Parenteral GLN supplementation given in conjunction with nutrition support continues to be associated with a significant reduction in hospital mortality

and hospital LOS. Parenteral GLN supplementation as a component of nutrition support should continue to be considered to improve outcomes in critically ill patients.

Traducción:

Suplementos parenterales de GLN administrados en conjunto con el apoyo nutricional continúan asociados con una reducción significativa en la mortalidad hospitalaria y los DAÑOS hospitalarios. Suplementos parenterales de GLN como un componente de apoyo nutricional deben seguir siendo considerados para mejorar los resultados en pacientes en estado crítico.

2.2 Comentario Crítico

El artículo presenta como título Suplementación de glutamina parenteral en enfermedad crítica: una revisión sistemática, lo cual se relaciona directamente con el objetivo del estudio; sin embargo, una de las limitantes que se encontró fue la inclusión de un pequeño número de ensayos en los análisis de subgrupos. Otra limitante importante es que no se indicó el contenido de la glutamina en las soluciones administradas, esto es debido a que la glutamina libre y los di péptidos de glutamina se diferencia en términos de su cinética y esto puede influir en la captación de esta por los órganos objetivo, por lo tanto los estudios que usaron glutamina libre pueden ser no equivalentes a los que usaron un dipéptido, debido a esto se debieron analizar estos ensayos clínicos por separado ya que podría presentarse como un sesgo. Asimismo, también sería importante considerar la dosis de glutamina que se usó dentro de la suplementación.

El tema abordado por el autor plantea lo que estudios previos no habían esclarecido aún, si la glutamina parenteral administrada como suplemento para el apoyo nutricional completo es beneficioso o dañino en pacientes con enfermedad crítica. Excluyendo a aquellos con insuficiencia renal o hepática

basándose en las restricciones de prescripción de glutamina, pero incluyendo a todo el resto, ya que hay estudios más actuales pero que solo consideran como población objetivo a pacientes con diagnóstico únicos, como quemados o quirúrgicos.

En relación a los aspectos teóricos y antecedentes expresados en la introducción del artículo, muestra el problema como el consumo que se hace de glutamina dentro del organismo en estados catabólicos, usando la glutamina que es liberada del tejido muscular como parte de la respuesta al estrés.

Esto debido a que la glutamina es situación de estrés es usada como fuente de combustible para la división rápida de las células, precursor para la síntesis de ácidos nucleicos y un papel en el amortiguamiento de la acidez renal. (31, 32).

Datos más actuales han determinado que luego de una lesión o enfermedad, la glutamina desempeña un papel importante en la inducción de las vías de protección celular, la modulación de la respuesta inflamatoria y la prevención de lesiones orgánicas. (24)

Contrariamente a lo que se piensa, no todos los pacientes en estado crítico se vuelven notablemente deficientes de glutamina en los primeros días de su ingreso a UCI, si bien algunos si presentan agotamiento severo como el caso de los quemados, estudios muestran que la glutamina se depleta en un 25 a 35% en el momento de ingreso a cuidados críticos. (25, 33)

De acuerdo con la metodología planteada por el autor, describe los criterios de selección de los estudios para esta revisión, basándose en si son aleatorios o no, comparando los grupos al inicio, si son cegadores, el alcance de seguimiento, la descripción del protocolo de tratamiento y la definición de los resultados clínicos, y aunque menciona que los grupos de intervención y control recibieron nutrición parenteral/aminoácidos libres de GLN, o nutrición enteral como única fuente de apoyo nutricional no determina el tiempo de inicio del tratamiento con glutamina parenteral, el tipo de glutamina parenteral usada, la

dosis suplementada es diferente en los ensayos clínicos incluidos en este estudio, no se determinó si los requerimientos nutricionales de los pacientes incluidos en los estudios fueron cubiertos a corto plazo o no. Tampoco se incluye la variable de estado nutricional previo al ingreso a UCI ya que este también es un factor importante interviniente del pronóstico del paciente.

En el análisis de datos, no se realizó análisis de subgrupos para todos los puntos finales, debido a que había un número limitado de ensayos que examinaron dichos puntos. Esta es una debilidad potencial de cualquier revisión sistemática de ensayos de nutrición controlada aleatorizada. (34) Así también al analizar la variable de mortalidad, no se tomó en cuenta la determinación del tiempo para medir esta variable, probablemente porque parte de los ensayos clínicos usados. esta no estuvo bien definida.

Según los resultados obtenidos, se denota que las pruebas de un solo centro demostraron un efecto significativo de la glutamina en la mortalidad hospitalaria y los resultados infecciosos y los multicentro mostraron el efecto sobre la mortalidad y estancia hospitalaria, esto también se ve limitado, ya que los estudios de un solo centro tuvieron menor muestra poblacional. Para el análisis estadístico no hubo un número suficiente de ensayos que informaran sobre los resultados infecciosos y los datos de estancia hospitalaria.

En la discusión de resultados, se compara adecuadamente con otros estudios acordes con la temática planteada y excluye el ensayo REDOXS (25), que es un estudio aleatorizado con una muestra de 1200 pacientes, que incluía a pacientes cuyo requerimiento nutricional calórico y proteico no fue cubierto (menor al 50%) además de que todos los pacientes incluidos en dicho estudio habían presentado fallas de órganos múltiples al momento de la inscripción, lo que en esta revisión sistemática fué un criterio común de exclusión para los ensayos tomados en este análisis, así como el presentar insuficiencia renal basal al momento del ingreso.

El autor concluye que la suplementación parenteral de glutamina utilizada en el contexto del apoyo nutricional estándar (predominantemente parenteral) en los enfermos críticos cuando se administra después de la resolución del cuadro de shock y fallo multiorgánico, y con dosis diarias menos el 0.5 g /kg/d puede reducir significativamente la mortalidad hospitalaria, las complicaciones infecciosas, incluidos ventilación asistida, y la estancia en UCI. Sin embargo, muchas preguntas sobre la dosis ideal y el momento de la suplementación con GLN en la UCI todavía siguen sin respuesta.

2.3 Importancia de los resultados:

La importancia de los resultados radica en que la suplementación con glutamina parenteral puede considerarse segura y potencialmente puede mejorar los resultados clínicos referidos a disminución de infecciones hospitalarias, días dependientes de ventilación mecánica y días de hospitalización en las unidades de Cuidados Críticos en pacientes críticos sin contraindicaciones específicas

2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación

Según la experiencia profesional se ha visto conveniente desarrollar una categorización del nivel de evidencia y grado de recomendación, considerando como aspectos principales que el nivel de evidencia se vincule con las preguntas, 1,2,3,4, 6, 8, 9, 10 del CASPE y el grado de recomendación se categorice como Fuerte o Débil.

El artículo seleccionado para el comentario crítico resultó con un nivel de evidencia alto como II y un grado de recomendación Fuerte, por lo cual se eligió para evaluar adecuadamente cada una de las partes del artículo y relacionarlo con la respuesta que otorgaría a la pregunta clínica planteada inicialmente.

2.5 Respuesta a la pregunta

De acuerdo a la pregunta clínica formulada ¿La suplementación parenteral de glutamina mejorará los resultados clínicos de los pacientes adultos críticamente enfermos?

La revisión sistemática seleccionada para responder la pregunta reporta que existen pruebas suficientes para determinar el efecto beneficioso de reducir la mortalidad hospitalaria, las complicaciones infecciosas, días de ventilación asistida, así como los días de estancia en las unidades de cuidados críticos de la suplementación de glutamina endovenosa.

RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. La difusión de los resultados de la presente investigación
2. La implementación de protocolos de manejo de pacientes hospitalizados en unidades críticas donde se use la suplementación de glutamina endovenosa como intervención para reducir los días de estancia en Uci, complicaciones infecciosas, mortalidad hospitalaria y días de ventilación mecánica.
3. Demostrar que la intervención nutricional con glutamina endovenosa en pacientes críticos luego de la resolución de choque y fallo multiorgánico es segura y que puede impactar en el ámbito clínico de manera favorable.
4. El desarrollo de investigaciones primarias sobre la temática abordado que permitan en el campo profesional de nutrición de nuestra realidad peruana, y validar estos resultados pues son escasas las investigaciones clínicas relacionadas con el tema.
5. Desarrollar estudios clínicos en los que se pueda determinar la dosis óptima y el momento de la suplementación de glutamina parenteral en pacientes que reciben apoyo nutricional completo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tjader I, Berg A, Wernerman J. Glutamina exógena compensando una escasez?. *Medicina de Cuidado Crítico* 2007; 35(9 Suppl):S553-6.
2. Coffier M, Déchelotte P. El papel de la glutamina en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos:Mecanismos de Acción y Resultado Clínico. *Nutr Rev* 2005;63(2):65-9. DOI:10.1111/j.1753-4887.2005.tb00123.x
3. Newsholme P, Curi R, Curi TP, Murphy CJ, Garcia C, De Melo MP. Glutamine metabolism by lymphocytes, macrophages, and neutrophils: Its importance in health and disease. *J Nutr Biochem* 1999;10:316-24.
4. Wells SM, Kew S, Yaqoob P, Wallace FA, Calder PC. Dietary glutamine enhances cytokine production by murine macrophages. *Nutrition* 1999;15:881-4.
5. Calder PC, Yaqoob P. Glutamine and the immune system. *Amino acids* 1999;17:227-41.
6. Ashy AA, Ardawi MSM. Glucose, glutamine, and ketone-body metabolism in human enterocytes. *Metabolism (Clin Exp)* 1988;37:602-9.
7. Ardawi M, Salleh M. The transport of glutamine and alanine into rat colonocytes. *Biochem J* 1986;238:131-5.
8. Newsholme EA, Carrie AL. Quantitative aspects of glucose and glutamine metabolism by intestinal cells. *Gut* 1994;35(1 Suppl):S13-S17.
9. Sumbilla CM, Zielke CL, Reed WD, Ozand PT, Zielke HR. Comparison of the oxidation of glutamine, glucose, ketone bodies and fatty acids by human diploid fibroblasts. *Biochim Biophys Acta* 1981;675:301-4.

10. Karna E, Milyk W, Wołczyński S, Pałka JA. The potential mechanism for glutamine-induced collagen biosynthesis in cultured human skin fibroblasts. *Comp Biochem Physiol Part B Biochem Mol Biol* 2001;130:23-32.
11. Mizock BA. Inmunonutrición y enfermedad crítica: una actualización. *Nutrición* 2010; 26(7-8):701-7.
12. Wischmeyer PE. Glutamine: Mode of action in critical illness. *Crit Care Med* 2007;35(9 Suppl):S541-S544.
13. Dupertuis YM, Raguso CA, Pichard C. Basics in clinical nutrition: Nutrients which influence immunity- Clinical and experimental data. *e-SPEN* 2009;1(4): e7-e9. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.eclnm.2008.07.017>
14. Miller AL. Therapeutic considerations of L-glutamine: A review of the literature. *Alter Med Rev* 1999;4:239-48.
15. Ziegler TR, Ogden LG, Singleton KD, Luo M, Fernandez-Estivariz C, Griffith DP, Galloway JR, Wischmeyer PE. Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2005; 31:1079-86.
16. Harward TR, Coe D, Souba WW, Klingman N, Seeger JM. Glutamine preserves gut glutathione levels during intestinal ischemia/reperfusion. *J Surg Res* 1994;56:351-5.
17. Suh GJ, Youn YK, Song HG, Rhee JE, Jung SE. The effect of glutamine on inducible nitric oxide synthase gene expression in intestinal ischemiareperfusion injury. *Nutr Res* 2003;23: 131-40.
18. Chen G, Shi J, Qi M, Yin H, Hang C. Glutamine decreases intestinal nuclear factor kappa B activity and proinflammatory cytokine expression after traumatic brain injury in rats. *Inflammat Res* 2008;57:57-64.

19. Singleton KD, Beckey VE, Wischmeyer PE. Glutamine prevents activation of NF- κ B and stress kinase pathways, attenuates inflammatory cytokine release, and prevents acute respiratory distress syndrome (ARDS) following sepsis. *Shock* 2005;24:583-9.
20. Wernerman J. Clinical use of glutamine supplementation. *J Nutr* 2008;138(10 Suppl):S2040-S2044.
21. Wernerman J. Glutamine supplementation. *Ann Intensive Care* 2011;1(1):25-25. Disponible en: [https:// doi:10.1186/2110-5820-1-25](https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-25).
22. Bakalar B, Duska F, Pachi J, Fric M, Otahal M, Pazout J, Andel M. Parenterally administered dipeptide alanyl-glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple trauma patients. *Crit Care Med* 2006;34:381-6.
23. Déchelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Coëffier M, Heeketsweiler B; et al. L-alanyl-Lglutamine 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; 34:598-604.
24. Wischmeyer PE. Glutamina: papel en enfermedades críticas y ensayos clínicos en curso. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24(2):190-7. DOI:10.1097/MOG.0b013e3282f4db94
25. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, et al. Canadian Critical Care Trials Group. Un ensayo aleatorizado de glutamina y antioxidantes en pacientes en estado crítico. *N Engl J Med* 2013;368(16):1489-97. DOI:10.1056/NEJMoa1212722
26. Van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR, et al. Nutrición enteral con alto contenido en proteínas enriquecida con nutrientes inmunomoduladores frente a nutrición enteral estándar con alto contenido en proteínas e infecciones nosocomiales en la UCI: un ensayo

clínico aleatorizado. JAMA 2014;368(5):514-24.
DOI:10.1001/jama.2014.7698

27. Bollhalder L, Pfeil AM, Tomonaga Y, Schwenkglenks M. A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation. Clin Nutr 2013;32(2):213-23.
DOI:10.1016/j.clnu.2012.11.003
28. Lin JJ, Chung XJ, Yang CY, Lau HL. Un metanálisis de ensayos utilizando la intención de tratar el principio de la suplementación con glutamina en pacientes en estado crítico con quemaduras. Quemaduras 2013;39(4):565-70. DOI:10.1016/j.burns.2012.11.008
29. Zhong X, Liang CP, Gong S. Glutamina intravenosa para sever pancreatitis aguda: un meta análisis. World J Crit Care Med 2013;2(1):4-8.
DOI:10.5492/wjccm.v2.i1.4
30. Zheng YM, Li F, Zhang MM, Wu XT. Dipéptido de glutamina para la nutrición parenteral en cirugía abdominal: Un metanálisis de ensayos controlados aleatorios. World J Gastroenterol 2006;12(46):7537-41.
DOI:10.3748/wjg.v12.i46.7537
31. Newsholme EA, Crabtree B, Ardawi MS: Glutamine metabolism in lymphocytes: its biochemical, physiological and clinical importance. Q J Exp Physiol 1985, 70: 473-489.
32. Wilmore DW: The effect of glutamine supplementation in patients following elective surgery and accidental injury. J Nutr 2001, 131: 2543S-2549S. discussion 2550S-2541S)
33. Rodas PC, Rooyackers O, Hebert C, Norberg A, Wernerman J: Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. Clin Sci 2012, 122: 591-597.)

34. Vincent JL, Preiser JC: ¿Son los estudios de cohortes prospectivos una herramienta adecuada para responder a las preguntas de nutrición clínica? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013, 16: 182-186.)
35. Abiles J. Moreno, Torres R., Moratalla G., Castaño J., Pérez Abúd R., Mudarra A. et al . Efectos de la suplementación con glutamina sobre el sistema antioxidante y la peroxidación lipídica en pacientes críticos con nutrición parenteral. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2008 Ago [citado 2020 Nov 21]; 23(4): 332-339. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php>
36. Rodrigo Fernandes Weyll Pimentel and Sandra Lúcia Fernandes. Effects of parenteral glutamine in critically ill surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *Nutricion Hospitalaria* 2014; 18: R70
37. Mercadal Orfila G., Llop Talaverón J. M., Gracia García B., Martorell Puigserver C., Badía Tahull M.^a B., Tubau Molas M.^a et al . Utilización de glutamina en nutrición parenteral en paciente crítico: efectos sobre la morbi-mortalidad. *Nutr. Hosp.* 2007 , 22 (1): 61-67
38. Tao KM, Li XQ, Yang LQ, Yu WF, Lu ZJ, Sun YM, Wu FX. Glutamine supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 (9):CD010050. doi: 10.1002/14651858.CD010050.
39. Ziegler, T. R., May, A. K., Hebbbar, G., Easley, K. A., Griffith, D. P., Dave, N., Collier, B. R., Cotsonis, G. A., Hao, L., Leong, T., Manatunga, A. K., Rosenberg, E. S., Jones, D. P., Martin, G. S., Jensen, G. L., Sax, H. C., Kudsk, K. A., Galloway, J. R., Blumberg, H. M., Evans, M. E., Wischmeyer, P. E. Efficacy and Safety of Glutamine-supplemented Parenteral Nutrition in Surgical ICU Patients: An American Multicenter Randomized Controlled Trial. *Annals of surgery*, 2016 263(4), 646–655. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001487>
40. Ziegler, T. R., May, A. K., Hebbbar, G., Easley, K. A., Griffith, D. P., Dave, N., Collier, B. R., Cotsonis, G. A., Hao, L., Leong, T., Manatunga, A. K.,

Rosenberg, E. S., Jones, D. P., Martin, G. S., Jensen, G. L., Sax, H. C., Kudsk, K. A., Galloway, J. R., Blumberg, H. M., Evans, M. E., ... Wischmeyer, P. E.. Efficacy and Safety of Glutamine-supplemented Parenteral Nutrition in Surgical ICU Patients: An American Multicenter Randomized Controlled Trial. *Annals of surgery*, 2016;263(4), 646–655.<https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001487>

41. Ioana Marina Grintescu, Irina Luca Vasiliu, Ioana Cucereanu Badica, Daniela Pavelescu, Andreea Balanescu, Ioana Cristina Grintescu. The influence of parenteral glutamine supplementation on glucose homeostasis in critically ill polytrauma patients—A randomized-controlled clinical study. Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. *Clinical Nutrition* 34 (2015) 377e382
42. Novak, Frantisek MD; Heyland, Daren K. MD, FRCPC, MSc; Avenell, Alison MD, MRCP, MRCPPath, MB BS, MSc; Drover, John W. MD, FRCSC; Su, Xiangyao PhD Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence*, *Critical Care Medicine*: September 2002 - Volume 30 - Issue 9 - p 2022-2029
43. Goeters, Christiane MD; Wenn, Anke MSc; Mertes, Norbert MD; Wempe, Carola PhD; Van Aken, Hugo MD, PhD; Stehle, Peter PhD; Bone, Hans-Georg MD Parenteral l-alanyl-l-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients*, *Critical Care Medicine*: September 2002 - Volume 30 - Issue 9 - p 2032-2037
44. Pérez-Bárcena J., Marsé P., Cervera M., Frontera G., Llompарт-Pou J. A., Raurich J. M.^a et al . 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. *Nutr. Hosp.* 2012 ,27(1): 116-122.

45. Mori, M., Rooyackers, O., Smedberg, M. et al. Endogenous glutamine production in critically ill patients: the effect of exogenous glutamine supplementation. Crit Care 2014, 18, R72. <https://doi.org/10.1186/cc13829>
46. Tjäder, I., Rooyackers, O., Forsberg, AM. et al. Effects on skeletal muscle of intravenous glutamine supplementation to ICU patients. Intensive Care Med 2004, 30, 266–275. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2048-9>
47. Déchelotte, Pierre MD; Hasselmann, Michel MD; Cynober, Luc PharmD; Allaouchiche, Bernard MD; Coëffier, Moïse PhD; Hecketsweiler, Bernadette PharmD; Merle, Véronique MD; Mazerolles, Michel MD; Samba, Désiré MD; Guillou, Yves Marie MD; Petit, Jean MD; Mansoor, Odile MD; Colas, Gabriel MD; Cohendy, Robert MD; Barnoud, Didier MD; Czernichow, Pierre MD; Bleichner, Gérard MD 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*, Critical Care Medicine: 2006 - Volume 34 - Issue 3 - p 598-604 doi: 10.1097/01.CCM.0000201004.30750.D1
48. Edim Çekmen, Aylin Aydın, Özcan Erdemli, The impact of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on clinical outcome in critically patients, e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism, 2011, Volume 6, Issue 2, Pages e64-e67
49. Chen, QH., Yang, Y., He, HL. et al. The effect of glutamine therapy on outcomes in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care 18, R8 (2014). <https://doi.org/10.1186/cc13185>
50. Pérez-Bárcena, J., Marsé, P., Zabalegui-Pérez, A. et al. A randomized trial of intravenous glutamine supplementation in trauma ICU patients. Intensive Care Med 2014, 40, 539–547 <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3230>
51. Peter Stehle, Björn Ellger, Dubravka Kojic, Astrid Feuersenger, Christina Schneid, John Stover, Daniela Scheiner, Martin Westphal,

52. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: A systematic evaluation of randomised controlled trials, *Clinical Nutrition ESPEN*, 2017, Volume 17, 2, Pages 75-85, <https://doi.org/10.1016/j>
53. Wischmeyer, P.E., Dhaliwal, R., McCall, M. et al. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. *Crit Care* 2014, 18, R76. <https://doi.org/10.1186/cc13836>
54. Bongers T, Griffiths RD, McArdle. A Exogenous glutamine: the clinical evidence. *Crit Care Med*. 2007;35(9 Suppl):S545-52
55. Oliveira GP, Dias CM, Pelosi P, Rocco PR. Understanding the mechanisms of glutamine action in critically ill patients. *An Acad Bras Cienc*. 2010;82(2):417-30
56. Vermeulen MA, Brinkmann SJ, Stehle P, van Leeuwen PA. Consequences of the REDOXS and METAPLUS Trials: The End of an Era of Glutamine and Antioxidant Supplementation for Critically Ill Patients? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(1):12
57. Avenell A. Hot topics in parenteral nutrition. Current evidence and ongoing trials on the use of glutamine in critically-ill patients and patients undergoing surgery. *Proc Nutr Soc*. 2009;68(3):261-8
58. Lin JJ, Chung XJ, Yang CY, Lau HL. A meta-analysis of trials using the intention to treat principle for glutamine supplementation in critically ill patients with burn. *Burns*. 2013;39(4):565-70
59. Zhong X, Liang CP, Gong S. Intravenous glutamine for severe acute pancreatitis: A meta-analysis. *World J Crit Care Med*. 2013;2(1):4-8
60. McRae MP. Therapeutic benefits of glutamine: An umbrella review of meta-analyses. *Biomed Rep*. 2017;6(5):576-584

61. Wang YP, Jiao K, Li DB, Dong CL, Wu XA, Liu XJ. Alanyl-glutamine dipeptide for severe acute pancreatitis: a systematic review. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*. 2013;13(9): 1123-1128
62. Bonet A1, Grau T. Glutamine, an almost essential amino acid in the critically ill patient. *Med Intensiva* 2007;31(7):402-6
63. Aikaterini Apostolopoulou, Anna-Bettina Haidich, Konstantinia Kofina, William Manzanares, Emmanouil Bouras, Georgia Tsaousi, Christian Stoppe, Theodoros I Dardavessis, Michail Chourdakis,
64. Effects of glutamine supplementation on critically ill patients: Focus on efficacy and safety. An overview of systematic reviews, *Nutrition* 2020, Volume 78, , 110960, <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110960>.

ANEXOS

Listas de chequeo de los artículos seleccionados con las evaluaciones según las tablas CASPE.

1. ENSAYOS CLINICOS:

ARTÍCULO CIENTÍFICO	PREGUNTAS DE EVALUACION CASPE PARA ENSAYOS CLINICOS											TOTAL
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Efectos de la suplementación con glutamina sobre el sistema antioxidante y la per oxidación lipídica en pacientes críticos con nutrición parenteral.	1	0	1	0	2	1	1	0	2	2	2	12
Efficacy and Safety of Glutamine-Supplemented Parenteral Nutrition in Surgical ICU Patients: An American Multicenter Randomized Controlled Trial	1	0	1	0	1	2	2	1	2	2	2	14
A randomized trial of glutamine and antioxidants in Critically Ill patients	0	1	2	1	2	1	1	1	2	2	0	13
The influence of parenteral glutamine supplementation on glucose homeostasis in critically ill polytrauma patients—A randomized-controlled clinical study	1	1	1	0	2	1	1	1	2	2	1	13
Parenteral l-alanyl-l-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients	2	2	2	1	0	2	0	1	2	1	1	14
Eficacia del dipéptido N(2)-L-Alanil-L-glutamina en los pacientes traumáticos ingresados en la UCI; estudio prospectivo,	1	2	2	1	0	2	0	1	2	1	1	14

multicéntrico, aleatorizado y doble ciego; hipótesis y protocolo												
Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome	1	0	1	0	0	2	1	1	2	1	1	10
Endogenous glutamine production in critically ill patients: the effect of exogenous glutamine	1	0	1	0	0	2	1	1	2	0	0	8
Effects on skeletal muscle of intravenous glutamine supplementation to ICU patients	2	0	1	0	1	2	1	1	2	1	1	12
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	2	1	1	2	1	2	1	1	2	1	1	15
The impact of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on clinical outcome in critically patients	2	1	1	2	1	2	1	1	2	2	1	15
A randomized trial of intravenous glutamine supplementation in trauma ICU patients	2	2	1	2	0	1	0	1	2	1	1	13

2. REVISION SISTEMATICA:

ARTÍCULO CIENTÍFICO	PREGUNTAS DE EVALUACION CASPE PARA REVISION SISTEMATICA										TOTAL	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Effects of parenteral glutamine in critically ill surgical patients: a systematic review and meta-analysis	2	1	1	2	2	2	1	2	1	1		15
Glutamine supplementation for critically ill adults	2	1	1	1	2	2	1	2	1	2		15
Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence	2	1	1	1	2	2	1	2	1	2		16
A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation	2	1	1	1	2	2	1	2	1	2		16
The effect of glutamine therapy on outcomes in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials	2	1	1	1	2	2	1	2	1	2		16
Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: A systematic evaluation of randomised controlled trials	2	1	2	1	2	2	1	2	2	2		18
Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2		19

3. CASOS Y CONTROLES:

ARTÍCULO CIENTÍFICO	PREGUNTAS DE EVALUACION CASPE PARA CASOS Y CONTROLES											TOTAL
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Utilización de glutamina en nutrición parenteral en paciente crítico: efectos sobre la morbi-mortalidad	2	2	1	1	0	0	2	1	2	2	2	15