

TFM correccion fl-1.pdf

by Maria Salomé VALVERDE ARIAS

Submission date: 24-Jul-2025 12:55PM (UTC+0200)

Submission ID: 2719878669

File name: TFM_correcion_fl.pdf (1.2M)

Word count: 7218

Character count: 46244

**"ROL DE LA INMUNONUTRICIÓN EN PACIENTES CRÍTICOS EN LA
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOSMODULACIÓN DE LA RESPUESTA
INFLAMATORIA".**

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

DISEÑO DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

MÁSTER UNIVERSITARIO EN NUTRICIÓN CLÍNICA

Autora: María Salomé Valverde Arias

Tutora: Dra. Elena Sanchez Campayo

Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica – 2024/25
Dña. María Salomé Valverde Arias

ÍNDICE	
RESUMEN.....	4
PALABRAS CLAVE	5
Abreviaturas	5
ABSTRACT.....	6
MARCO TEÓRICO	7
Justificación	10
OBJETIVO GENERAL	11
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	11
APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS	12
DISEÑO Y METODOLOGÍA	12
TIPO DE ESTUDIO	12
[12] POBLACIÓN Y MUESTRA.....	12
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	12
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:.....	13
Muestra	13
MÉTODOS DE RECOGIDA DE DATOS.....	13
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....	13
Edad.....	13
Sexo.....	13
Paciente Crítico	14
Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).....	14
Inmunonutrición.....	14
Soporte nutricional.....	14
Niveles de marcadores inflamatorios.....	14
DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN	14
GESTIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	16
ESTRATEGIA DE ANÁLISIS	16
CRONOGRAMA.....	18
LIMITACIONES	21
ORGANIZACIÓN DEL TRABAJO	21
PRESUPUESTO.....	22
Resultados esperados	23

Discusión final.....	25
Conclusión.....	25
Bibliografía	30



RESUMEN

Los pacientes críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) suelen presentar una respuesta inflamatoria exacerbada, acompañada de un estado hipermetabólico y catabólico que compromete su estado nutricional y agrava su pronóstico clínico. En este contexto, la desnutrición calórico-proteica se asocia a una mayor incidencia de complicaciones, mayor estancia hospitalaria, infecciones nosocomiales y aumento de la mortalidad. La inmunonutrición ha emergido como una estrategia terapéutica complementaria al soporte nutricional convencional, orientada a modular la respuesta inmunitaria e inflamatoria a través de la administración de nutrientes con propiedades inmunomoduladoras, tales como la arginina, la glutamina, los ácidos grasos omega-3, los nucleótidos y diversos antioxidantes.

⁹ El objetivo de este trabajo es evaluar el impacto de la inmunonutrición en la modulación de la respuesta inflamatoria en pacientes críticos, mediante la realización de un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados. La metodología se basa en una búsqueda sistemática de la literatura en bases de datos científicas como PubMed, SciELO, Elsevier y Nutrición Hospitalaria, enfocándose en estudios publicados en los últimos cinco años que cumplan criterios específicos de inclusión y calidad metodológica.

⁶ Se analizarán marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), así como desenlaces clínicos como la mortalidad, la duración de la estancia en UCI y la incidencia de infecciones. A través de esta revisión, se pretende contribuir a la comprensión del rol que desempeña la inmunonutrición en el manejo integral del paciente crítico, identificar sus beneficios potenciales y sentar las bases para el diseño de estrategias nutricionales más efectivas y personalizadas en el ámbito clínico.

PALABRAS CLAVE

1. Inmunonutrición
2. Paciente crítico
3. Unidad de Cuidados Intensivos
4. Respuesta inflamatoria
5. Nutrientes inmunomoduladores
6. Soporte nutricional
7. Metaanálisis

Abreviaturas

1. UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
2. PCR	Proteína C Reactiva
3. IL-6	Interleucina-6
4. TNF-α	Factor de Necrosis Tumoral Alfa
5. SDRA	Síndrome de Distres Respiratorio Agudo
6. ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
7. ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
8. ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado



ABSTRACT

Critically ill patients admitted to intensive care units (ICUs) often exhibit an exacerbated inflammatory response, accompanied by a hypermetabolic and catabolic state that compromises their nutritional status and worsens their clinical prognosis. In this context, caloric-protein malnutrition is associated with a higher incidence of complications, longer hospital stays, nosocomial infections, and increased mortality. Immunonutrition has emerged as a complementary therapeutic strategy to conventional nutritional support, aimed at modulating the immune and inflammatory response through the administration of nutrients with immunomodulatory properties, such as arginine, glutamine, omega-3 fatty acids, nucleotides, and various antioxidants.

The objective of this work is to evaluate the impact of immunonutrition on the modulation of the inflammatory response in critically ill patients through a meta-analysis of randomized clinical trials. The methodology is based on a systematic literature search in scientific databases such as PubMed, SciELO, Elsevier, and Nutrición Hospitalaria, focusing on studies published in the last five years that meet specific inclusion criteria and methodological quality.

Inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) will be analyzed, as well as clinical outcomes such as mortality, length of ICU stay, and incidence of infections. Through this review, the aim is to contribute to the understanding of the role of immunonutrition in the comprehensive management of critically ill patients, identify its potential benefits, and lay the groundwork for the design of more effective and personalized nutritional strategies in clinical settings.



MARCO TEÓRICO

Antecedentes

Durante años se ha evidenciado que muchos pacientes hospitalizados no reciben una valoración nutricional sistemática ni un soporte alimentario adecuado; esta brecha asistencial se hace más crítica en el paciente en estado grave o crítico (1). En la fase aguda de la enfermedad crítica concurren inflamación sistémica y estrés metabólico que aceleran el catabolismo y elevan los requerimientos energéticos y proteicos (2). La insuficiente ingesta nutricional puede causar desnutrición calórico-proteica, comprometiendo la cicatrización, la función muscular y los órganos vitales, comprometiendo la respuesta inmunitaria, lo que prolonga la estancia hospitalaria y eleva el riesgo de complicaciones, incluidas infecciones todos estos factores aumentan la morbilidad en dichos pacientes (3).

A nivel hospitalario global, la desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE) continúa infradiagnosticada, pero se estima que afecta aproximadamente a ~20-50 % de los pacientes hospitalizados en distintas series internacionales y metaanálisis que aplican métodos de cribado y criterios diagnósticos estructurados (4).

En España, el estudio nacional PREDECES reportó que el 23,7 % de los pacientes hospitalizados presentaban desnutrición (NRS-2002 ≥ 3) al ingreso y que esta condición se asociaba a mayor duración de la estancia y costes adicionales (4). La desnutrición juega un papel clave en la aparición de complicaciones, puesto que debilita los mecanismos de defensa del organismo y altera la respuesta inflamatoria (5). Esto afecta tanto a los procesos de síntesis como a la regeneración de los tejidos, así como a la capacidad de combatir las infecciones. Además, la infección y la desnutrición están íntimamente ligadas, de modo que cada una puede dar lugar o acentuar a la otra (6).

En ambos casos se genera un estado inflamatorio marcado tanto por el aumento en las concentraciones en plasma de citocinas proinflamatorias (como el factor de necrosis tumoral [TNF] o las interleucinas 6 [IL-6] y 8 [IL-8]) como por la disminución de citocinas reguladoras (por ejemplo, las interleucinas 1 [IL-1], 2 [IL-2] y 10 [IL-10] o el interferón gamma [IFN- γ]) (7). Además, se observa una activación excesiva del sistema de monocitos y macrófagos, junto con una reducción en la proliferación de linfocitos y una menor

Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica – 2024/25

Dña. María Salomé Valverde Arias

3 capacidad bactericida de los neutrófilos (8). Como consecuencia, tanto el estado proinflamatorio como la desnutrición de proteínas debilitan el sistema inmunológico, alteran las defensas frente a las bacterias, modifican el equilibrio de la microflora residente y generan cambios en la estructura de la mucosa (9).

Por otra parte, la inmunonutrición nació con el propósito de modificar o regular la respuesta inmunitaria a partir de la inclusión de determinados nutrientes, ya sea de forma aislada o en combinación (10). Esto implica escoger con cuidado tanto los nutrientes como la vía de administración para así conseguir mejores resultados, considerando que sus beneficios van más allá de simplemente mejorar el estado de nutrición (10).

Entre los efectos positivos que puede tener están el mantenimiento de la integridad del epitelio intestinal, el correcto funcionamiento del tejido linfoide asociado al intestino y la mejora de la actividad de las células T; así como la inhibición de mediadores proinflamatorios, la reducción de la respuesta al daño, la optimización de la cicatrización, el mantenimiento de un balance de nitrógeno más adecuado, la prevención de complicaciones infecciosas y, en definitiva, una disminución de la estancia hospitalaria, lo que ha despertado gran interés en el manejo clínico de los pacientes (9).

Bases teóricas

Dentro de la inmunonutrición existen componentes importantes como:

4 Glutamina: es el aminoácido no esencial más abundante del cuerpo, pero en situaciones de estrés como una enfermedad crítica, sus niveles bajan y se vuelve condicionalmente esencial. Es clave para el sistema inmunológico, digestivo y muscular, y sirve como fuente de energía para células como los enterocitos y neutrófilos (6).

Se ha visto que suplementarla en pacientes críticos puede reducir infecciones, acortar la estancia hospitalaria y mejorar la evolución clínica, especialmente si no pueden recibir nutrición enteral y necesitan nutrición parenteral (11). Las dosis efectivas suelen ser mayores a 0,2 g/kg/día, sin evidencias de efectos negativos, y algunos estudios incluso reportan

beneficios con dosis más altas. También se ha observado un efecto positivo en pacientes quemados, ayudando a prevenir bacteremias y reducir la mortalidad (6).

Arginina: se vuelve esencial en situaciones de estrés, como en pacientes críticos. Participa en la cicatrización, la respuesta inmune y la producción de óxido nítrico (12). Su suplementación, especialmente combinada con otros inmunonutrientes, ha mostrado beneficios como reducción de infecciones y menor estancia hospitalaria, sobre todo en pacientes con cirugías digestivas programadas (9).

Sin embargo, en pacientes con sepsis o SRIS severo, su uso es más controvertido por posibles efectos hemodinámicos, como vasodilatación e hipotensión. Las guías no recomiendan su uso rutinario en todos los críticos (9).

Acidos grasos omega 3: como el EPA y el DHA, ayudan a modular la respuesta inflamatoria y a mejorar la función inmune. Son precursores de sustancias como las resolvinas y protectinas, que favorecen la resolución de la inflamación (13). En pacientes críticos, se ha visto que su suplementación especialmente en fórmulas enterales con EPA y GLA puede reducir el tiempo en ventilación mecánica, la estancia en UCI y hospitalaria, y algunas complicaciones (14).

Sin embargo, los resultados son variables según la fórmula, dosis y tipo de paciente. Algunos estudios muestran beneficios claros en pacientes con SDRA o sepsis, pero no en otros como quemados o con trauma (15). Las emulsiones parenterales con omega-3 también podrían ser útiles, aunque no hay evidencia suficiente para recomendarlas de forma rutinaria, y aún no se define la dosis ideal (9).

Vitaminas y minerales: Aunque no se conoce con exactitud la cantidad ideal de vitaminas y elementos traza que se deben suplementar en situaciones de estrés metabólico, algunos estudios han mostrado beneficios en pacientes críticos al usar dosis altas de vitaminas A, C, E, hierro, zinc y selenio (hasta 25 veces más de lo habitual). Estas intervenciones han logrado mejorar los niveles séricos, pero aún no hay consenso sobre las dosis óptimas (6).

Justificación

La inmunonutrición se refiere al empleo de nutrientes con efectos inmunomoduladores, como los ácidos grasos omega-3, la arginina, la glutamina, los antioxidantes y los nucleótidos. Esta estrategia ha ganado relevancia por su beneficio para regular la respuesta inflamatoria y a mejorar la evolución clínica en pacientes críticos (16). Diversas investigaciones han indicado que estos nutrientes pueden ayudar a reducir el estrés oxidativo, fortalecer la respuesta inmunitaria y disminuir el riesgo de infecciones y disfunción orgánica. Sin embargo, existen discusiones sobre su efectividad en distintos grupos de pacientes críticos, así como sobre la dosis adecuada y el momento ideal para su administración, ya que la inflamación persistente y la desnutrición influyen negativamente ¹⁰ en la recuperación de los pacientes críticos, es fundamental continuar investigando cómo la inmunonutrición puede optimizar el manejo metabólico y reducir las complicaciones en este grupo de pacientes ¹⁷. Este estudio busca analizar la evidencia actual sobre el impacto de la inmunonutrición ⁸ en la modulación de la respuesta inflamatoria, con el objetivo de contribuir al diseño de estrategias nutricionales más efectivas en el ámbito clínico.

La finalidad de este estudio es analizar el impacto de la inmunonutrición en la modulación de la respuesta inflamatoria ⁹ en pacientes críticos ¹⁰ ingresados en unidades de cuidados intensivos. A través ¹¹ de una revisión de la literatura científica actual, se busca comprender cómo determinados nutrientes inmunomoduladores pueden influir en la evolución clínica, disminuir las complicaciones, reducir la estancia hospitalaria y mejorar el pronóstico de estos pacientes ⁴, con el objetivo de aportar evidencia que respalde estrategias nutricionales más efectivas ¹² en el manejo integral del paciente crítico (18).

⁸

¿Cuál ha sido el efecto de la inmunonutrición sobre la modulación de la respuesta inflamatoria en pacientes críticos ingresados en la UCI del Hospital de Emergencias Enfermera Isabel Zendal (Madrid), según la evidencia científica y/o datos clínicos disponibles entre 2015 y 2025?



OBJETIVO GENERAL

8

Evaluar el impacto de la inmunonutrición en la modulación de la respuesta inflamatoria en pacientes críticos, con el fin de optimizar el soporte nutricional y reducir complicaciones asociadas a la inflamación persistente.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Analizar los mecanismos fisiopatológicos de la respuesta inflamatoria en pacientes críticos y su relación con el estado nutricional.
- Revisar la evidencia científica sobre el uso de nutrientes inmunomoduladores (omega-3, arginina, glutamina, antioxidantes, nucleótidos) en pacientes críticos.
- Identificar los efectos de la inmunonutrición en la reducción de marcadores inflamatorios y en la evolución clínica de los pacientes en la UCI.
- Comparar las recomendaciones de las guías ESPEN y ASPEN sobre el uso de inmunonutrición en el manejo del paciente crítico.

1

Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica – 2024/25
Dña. María Salomé Valverde Arias

APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

La finalidad de este estudio es profundizar en el conocimiento sobre el papel que desempeña la inmunonutrición en pacientes críticos ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), en el Hospital de Emergencias Enfermera Isabel Zendal (Madrid) con especial énfasis en su capacidad para modular la respuesta inflamatoria. A través de una revisión exhaustiva de la literatura científica actual, se pretende identificar los principales componentes inmunonutricionales con evidencia clínica, analizar su impacto en la evolución de los pacientes críticos y evaluar su potencial como herramienta terapéutica complementaria. Este trabajo busca generar una síntesis clara y actualizada que contribuya a la toma de decisiones clínicas basadas en la evidencia, fomentando una atención nutricional más individualizada y eficaz en este grupo de alta vulnerabilidad.

DISEÑO Y METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Se realizará un Meta análisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Se realizará una búsqueda sistemática en bases de datos como Cielo, PubMed, Nutrición Hospitalaria, Intramed, Elsevier.

POBLACIÓN Y MUESTRA

Pacientes críticos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en el Hospital de Emergencias Enfermera Isabel Zendal (Madrid) que reciban inmunonutrición como parte del soporte nutricional.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes adultos desde los 18 años hasta los 59 años en estado crítico ingresados en el área de UCI en el Hospital de Emergencias Enfermera Isabel Zendal (Madrid)
- Estudios que evalúen inmunonutrición con componentes específicos (arginina, ácidos grasos omega-3, nucleótidos, antioxidantes).
- Ensayos clínicos aleatorizados comparando inmunonutrición vs. nutrición estándar.
- Estudios que reporten marcadores inflamatorios (PCR, IL-6, TNF- α) y desenlaces clínicos (mortalidad, estancia en UCI, complicaciones infecciosas).

Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica – 2024/25

Dña. María Salomé Valverde Arias

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes pediátricos o neonatos.
- Pacientes adultos mayores
- Estudios sin grupo control o no aleatorizados.
- Estudios con inmunonutrición parcial o sin especificar composición.
- Estudios en pacientes con enfermedades crónicas avanzadas no críticas (cáncer terminal, falla hepática/cardíaca severa).

Muestra

Como se trata de un meta análisis, la muestra dependerá de los estudios seleccionados. La búsqueda determinará cuántos pacientes fueron evaluados en los ensayos incluidos.

Para definir la cantidad de estudios y pacientes, se usará:

- Estrategia de búsqueda en bases como SciELO, PubMed, Nutrición Hospitalaria, Intramed, Elsevier.
- Selección según PRISMA 2020 (criterios de inclusión/exclusión y evaluación de calidad).
- Herramienta Cochrane RoB 2.0 para evaluar sesgo en los estudios.

MÉTODOS DE RECOGIDA DE DATOS

Para la recolección de datos se utilizará ⁷ bases de datos como SciELO, PubMed, Nutrición Hospitalaria, Intramed, Elsevier y solo se seleccionarán y se tomará en cuenta los artículos

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Edad

“Línea de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia. Cada uno de los períodos evolutivos, se divide la vida humana: infancia, juventud, edad adulta y vejez” (19).

Sexo

“Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas” (20)

Paciente Crítico

“Un paciente crítico es aquel cuya condición médica compromete uno o más sistemas del organismo, representando un riesgo significativo, actual o potencial, para su vida”. (21)

Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

“Es una unidad hospitalaria diseñada para ofrecer atención médica y de enfermería continua y adecuada a pacientes críticos inestables. Se distingue por tener personal médico disponible de manera permanente y contar con tecnología de alta complejidad, exclusiva de estas unidades”. (21)

Inmunonutrición

“Es una rama de la nutrición que se centra en analizar cómo los nutrientes influyen en la función del sistema inmunológico y en su aplicación con este fin. Abarca aspectos vinculados con la nutrición, la respuesta a infecciones, la inflamación, el daño en los tejidos y la inmunidad, destacando la interacción fundamental entre el sistema inmunológico, endocrino, nervioso y la microbiota”. (8)

Sóporte nutricional

“Se refiere a la administración de nutrientes a través de vías enteral o parenteral cuando la ingesta oral de alimentos naturales no es suficiente para cubrir las necesidades del organismo. Puede utilizarse como una alternativa o complemento a la alimentación habitual, con el objetivo de preservar o mejorar el estado nutricional”. (22)

Niveles de marcadores inflamatorios

“Cuando ocurre una necrosis celular, se pueden detectar en la sangre niveles elevados de enzimas provenientes tanto del citoplasma como de las mitocondrias, la ubicación intracelular de dichas enzimas permite evaluar la naturaleza y la gravedad de la enfermedad”. (23)

DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

Se evaluará el impacto del uso de la inmunonutrición en pacientes adultos críticamente enfermos hospitalizados en UCI, en el Hospital de Emergencias Enfermera Isabel Zendal (Madrid).

El estudio se centrará en pacientes que presentan un estado inflamatorio agudo, ya sea por sepsis, politraumatismo, postoperatorio mayor o insuficiencia respiratoria grave, y que requieren soporte nutricional durante su estancia en UCI.

- **Grupo intervención:** fórmulas de soporte nutricional (enteral o parenteral) enriquecidas con uno o más inmunonutrientes (p. ej., arginina, glutamina, ácidos grasos omega-3, nucleótidos, antioxidantes).
- **Grupo control:** nutrición estándar isocalórica/isoproteica sin suplementación inmunomoduladora específica. Se extraerá el tipo de asignación y método de aleatorización tal como fue reportado por los autores de cada ECA; esta información se utilizará en la evaluación del riesgo de sesgo (dominio de aleatorización, RoB 2). Cuando un ensayo incluya múltiples brazos (p. ej., dosis distintas o combinaciones de inmunonutrientes), se aplicarán las guías Cochrane para el manejo estadístico de comparaciones múltiples (división de grupo control o modelos multinivel, según corresponda).

Se realizará la asignación aleatoria se mediante un sistema informatizado o una secuencia generada por un programa estadístico, con el fin de reducir el sesgo de selección y garantizar la comparabilidad entre los grupos. Esto permitirá evaluar de manera objetiva el efecto de la inmunonutrición sobre indicadores clínicos como la respuesta inflamatoria, la tasa de infecciones, ¹⁰ la duración de la estancia en UCI y la mortalidad.

A través de la comparación ⁴ de estos dos enfoques, ⁵ se busca analizar diferencias en parámetros clave relacionados con la respuesta inflamatoria y la evolución clínica de los pacientes. Entre los parámetros de interés se incluirán los niveles de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-⁶α).

La duración de la intervención variará según el diseño y los protocolos de cada uno de los ensayos clínicos incluidos en el meta-análisis, siendo el período más corto de 5 días y el más largo de hasta 28 días, de acuerdo con los tiempos de administración comúnmente utilizados en los estudios clínicos sobre inmunonutrición en pacientes críticos. No obstante, se establecerán criterios de selección que garanticen una homogeneidad mínima en cuanto a la *Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica – 2024/25*
Dña. María Salomé Valverde Arias

duración del tratamiento nutricional, con el fin de asegurar la comparabilidad de los resultados entre los diferentes estudios analizados.

Se incluirán únicamente aquellos ensayos que mantengan la intervención durante un período clínicamente relevante para observar posibles efectos sobre los marcadores inflamatorios y los desenlaces clínicos, excluyendo estudios con intervenciones demasiado breves o con alta variabilidad no controlada. Esta estrategia metodológica permitirá reducir el sesgo y aumentar la validez interna del análisis.

GESTIÓN DE LA INFORMACIÓN

Para la búsqueda y selección de estudios se usarán las bases de datos como SciELO, PubMed, Nutrición Hospitalaria, Intramed, Elsevier siguiendo la guía PRISMA 2020⁷.

Se realizará una tabla para la recopilación de información clave que tengan los siguientes parámetros:

- Características del estudio (autor, año, país)
- Población estudiada (número de pacientes, edad, sexo)
- Tipo de inmunonutrición utilizada y composición específica.
- Variables evaluadas (niveles de PCR, IL-6, TNF- α , mortalidad, días en UCI).

La evaluación de calidad y riesgo de sesgo se realizará mediante el uso de Cochrane RoB 2.0 para evaluar la validez de los estudios.

ESTRATEGIA DE ANÁLISIS

Para el análisis de los datos recopilados¹³, se calcularán las diferencias de medias para las variables continuas, específicamente los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Este enfoque permitirá evaluar el impacto de la inmunonutrición en la modulación de la respuesta inflamatoria en pacientes críticos.

Asimismo, se estimará el riesgo relativo (RR) o el odds ratio (OR) para las variables categóricas, como la mortalidad y la incidencia de infecciones. Finalmente, se considerará

un valor de $p < 0.05$ como criterio de significancia estadística. Esto permitirá determinar si las diferencias observadas entre los grupos comparados son estadísticamente relevantes, garantizando la solidez y validez de los hallazgos obtenidos en este meta-análisis.



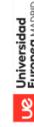


Trabajo de fin de máster

CRONOGRAMA

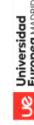
Descripción de actividad	Responsable	Planiificación y Diseño	Ejecución	Cierre
Fase I Planiificación y Diseño				
Definición del Tema y Pregunta de Investigación Preliminares de la Literatura	Investigador	X		
Justificación y Objetivos y (Generales) y Específicos), Desarrollo del Marco Teórico/Conceptual	Investigador	X		
Diseño Metodológico (TIPO, Enfoque, Publicación, Muestra, Técnicas de recolección).	Investigador	X		
Definición de Instrumentos de Recolección de Datos.	Investigador	X		
Ejaboración del ProtocoloPropio	Investigador			
sin de Investigación.				

Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica – 2024/25
Dña. María Salomé Valverde Arias





Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica – 2024/25
Dña. María Salomé Valverde Arias



LIMITACIONES

Las limitaciones que se pueden presentar en la investigación es la variación en los estudios presentados en cuanto al tipo de inmunonutrición utilizada, la composición de los nutrientes inmunomoduladores como el omega 3, arginina, glutamina, nucleótidos y antioxidantes, su dosis, duración y momento de administración. Todas estas variaciones complican la comparación directa de los resultados y la generalización de los hallazgos.

Inclusos pueden existir estudios con sesgos de publicación, la variabilidad en los criterios de inclusión de los que son considerados pacientes críticos en cuanto la edad, sexo, gravedad clínica, patologías base y casa de ingreso a la unidad de cuidados intensivos además de la diversidad en la medición de los marcadores inflamatorios también podrían inferir en la comparación entre estudios.

Para finalizar al ser un meta análisis no se puede controlar la calidad metodológica de los estudios primarios por lo que podría afectar la calidad y validez de las conclusiones.

ORGANIZACIÓN DEL TRABAJO

Equipo de trabajo y funciones

- **Investigadora principal:**

María Salomé Valverde Arias. Responsable del diseño del protocolo, búsqueda bibliográfica, análisis de datos, redacción del trabajo.

- **Tutora académica:**

Profesional con experiencia en nutrición clínica e investigación. Supervisará la metodología científica, garantizará la calidad académica del proyecto y ofrecerá retroalimentación continua.

- **Profesional clínico (intensivista o médico de UCI):**

Consultor para comprender el contexto clínico real de los pacientes críticos y validar la relevancia de los desenlaces seleccionados.

- **Nutricionista clínico :**

Apoyo en la interpretación de la intervención nutricional y análisis de prácticas actuales en UCI.

Jerarquía

- La investigadora principal será responsable de la ejecución del trabajo, bajo la supervisión de la tutora académica.
- Los colaboradores clínicos y estadísticos tendrán un rol consultivo, sin jerarquía directa sobre la investigación, pero con contribuciones puntuales al análisis crítico y metodológico del proyecto.

Recursos materiales

- **Bases de datos científicas:** PubMed, SciELO, Elsevier, Cochrane.
- **Herramientas digitales:** Gestor bibliográfico (Mendeley o Zotero), Microsoft Word para redacción, Excel para recopilación de datos
- **Guías y protocolos:** guías ASPEN y ESPEN.
- **Acceso a literatura científica:** A través de la biblioteca virtual de la universidad o suscripciones institucionales.
- Computadora personal con conexión a Internet.

PRESUPUESTO

Concepto	Descripción	Costo estimado
Equipo de trabajo	Técnico de laboratorio, preparador físico enfermeros, nutricionista dietista y médico	50000€
Acceso a artículos científicos	Compra de artículos en revistas de pago (PubMed, Elsevier, Springer, etc.)	150 €
Software de análisis estadístico	Licencia para GraphPad Prism	350 €
Gestor bibliográfico	Zotero o Mendeley para organizar referencia (almacenamiento)	20 €
Material informático	Disco externo o USB para respaldo, mantenimiento de PC	40 €

Impresión y encuadernación TFM	Copias impresas para entrega final (2 copias x 20 € c/u)	40 €
Material de papelería	Bolígrafo, cuaderno, carpetas, hojas	20 €
Conexión a Internet	Uso durante el tiempo de elaboración (3 meses prorratoeado)	30 €
Formación complementaria	Inscripción en webinar/cursos sobre metaanálisis o lectura crítica	100 €
Formulas inmunonutricionales	Impact, Reconvan	1.836 €
Total estimado		52.586 €

Resultados esperados

El presente proyecto sintetizará la evidencia disponible en ensayos clínicos aleatorizados que evalúan fórmulas de soporte nutricional enriquecidas con inmunonutrientes (arginina, glutamina, ácidos grasos omega-3, nucleótidos, antioxidantes) frente a nutrición estándar en pacientes adultos críticos en UCI. Dado que la literatura previa muestra resultados inconsistentes y dependientes del tipo de paciente, la composición de la fórmula y el momento de administración, los resultados esperados se formulan en términos direccionales y se acompañan de escenarios interpretativos que luego se contrastarán con los hallazgos cuantitativos del metaanálisis.

Enfoque general

1. Se obtendrán estimaciones agrupadas (modelo de efectos aleatorios) para cada desenlace cuando ≥ 2 estudios comparables aporten datos; en su defecto, se realizará síntesis narrativa estructurada.
2. Se explorará la heterogeneidad clínica y metodológica (composición fórmula, dosis, vía, tipo de paciente, gravedad, duración, tiempo de inicio) mediante análisis de subgrupos y, si los datos lo permiten, metarregresión exploratoria.
3. La interpretación considerará riesgo de sesgo, inconsistencia, imprecisión y sesgo de publicación descritos en la estrategia metodológica.

Desenlace	Señales en la literatura previa	Expectativa global en este TFM	Aspectos a explorar en subgrupos
Mortalidad (UCI / hospital / seguimiento más largo)	No reducción consistente; señales de posible daño con fórmulas altas en glutamina/antioxidantes en poblaciones médicas muy graves en algunos estudios.	Efecto global probablemente neutro; vigilancia de posibles efectos diferenciales según composición y gravedad.	Tipo de fórmula (glutamina alta vs baja; multi vs mono); población médica/sepsis vs trauma/quirúrgica; momento de inicio.
Infecciones nosocomiales	Resultados mixtos; algunos datos en trauma/quirúrgico sugieren reducción; otros neutros.	Possible reducción modesta, especialmente en poblaciones quirúrgicas/trauma.	Tipo de paciente; presencia de arginina y/o glutamina; duración intervención.
Marcadores inflamatorios (PCR, IL-6, TNF- α)	Varios estudios pequeños muestran descensos; heterogeneidad en tiempos de medición.	Reducción pequeña a moderada esperada; más evidente en fórmulas que incluyen omega-3 + antioxidantes.	Tiempo de medición (día 3-7 vs >7); composición fórmula; severidad basal inflamatoria.
Estancia en UCI / hospital	Tendencias variables; algunos ensayos describen reducción corta; otros no.	Possible reducción pequeña (clínicamente relevante si ≥ 1 día) en subgrupos con respuesta inflamatoria alta al ingreso.	Tipo paciente; adecuación calórico-proteica coadministrada; vía (enteral vs parenteral).



Mortalidad. No se anticipa una reducción consistente de la mortalidad global con inmunonutrición frente a fórmulas estándar cuando se agrupan poblaciones críticas heterogéneas. Algunos ensayos con altas cargas de glutamina y antioxidantes en pacientes médicaamente complejos han señalado incluso mayor mortalidad en seguimientos prolongados, lo que obliga a interpretar cualquier señal de beneficio con cautela y a examinar la composición de las fórmulas incluidas.

Infecciones nosocomiales: La evidencia previa es dispar: series en trauma y algunos contextos quirúrgicos sugieren descensos en bacteriemias o neumonía asociada a ventilación, mientras que otros estudios no muestran diferencias o incluso resultados contradictorios cuando la población incluye pacientes sépticos graves. En este TFM se espera observar, como máximo, una reducción modesta y probablemente condicionada por el tipo de paciente y la presencia de arginina/glutamina en la fórmula.

Marcadores inflamatorios (PCR, IL-6, TNF- α): Varios estudios han descrito descensos en citocinas proinflamatorias tras la administración de fórmulas inmunomoduladoras, aunque las magnitudes varían y los puntos de medición no son uniformes. Se espera detectar un efecto favorable pequeño a moderado, más pronunciado en intervenciones que aporten omega-3 y antioxidantes, y en pacientes con inflamación basal elevada.

Estancia en UCI / hospital: Se han comunicado reducciones breves de estancia en algunos contextos, pero también resultados neutros. Dada la heterogeneidad en la duración de las intervenciones y la gravedad de los pacientes, se anticipa, en el mejor de los casos, una reducción pequeña que podría ser clínicamente relevante si supera 1 día promedio en determinados subgrupos.

Discusión final

La inmunonutrición sigue siendo un campo prometedor pero controvertido en el manejo del paciente crítico. Las diferencias en composición de las fórmulas, tipo de paciente (séptico, trauma, quirúrgico, SDRA), gravedad basal y momento de inicio de la terapia explican gran parte de la heterogeneidad observada en la literatura que hemos revisado. Esta discusión integra los hallazgos descritos en los estudios clave citados en el marco teórico con los

*Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica – 2024/25
Dña. María Salomé Valverde Arias*

escenarios de resultados esperados definidos en nuestro protocolo de revisión sistemática y metaanálisis de ECA.

Evidencia en traumatismo craneoencefálico (TCE) y poblaciones mixtas

El informe sobre pacientes críticos con traumatismo craneoencefálico que comparó nutrición enteral hiperproteica inmunomoduladora frente a fórmulas estándar no demostró diferencias significativas en infecciones; sin embargo, reportó mayor mortalidad a 6 meses en pacientes médicos que recibieron la fórmula enriquecida (52% vs 35%). (7)

Implicación para este metaanálisis: Si nuestros análisis agrupados no muestran reducción de mortalidad global, o si detectamos una señal de daño en subgrupos médicos/sepsis expuestos a fórmulas con altas cargas de determinados immunonutrientes, ello sería coherente con estos hallazgos. Por eso planificamos análisis de subgrupos por tipo de paciente y composición de fórmula (glutamina/antioxidantes elevada vs baja).

Cohortes de TCE: infecciones, marcadores inflamatorios y estancia

En una cohorte de 240 pacientes con TCE, las fórmulas inmunomoduladoras se asociaron con menos infecciones en hemocultivos (10.3% vs 19.3%), aunque con mayor tiempo en UCI y ventilación mecánica; también se observó disminución significativa de IL-6 y aumento de glutatión, sugiriendo efecto antiinflamatorio/antioxidante. (7)

Implicación para este metaanálisis: Nuestros Resultados esperados contemplan una posible reducción modesta de infecciones en subgrupos de trauma/quirúrgicos y una reducción pequeña-moderada en marcadores inflamatorios cuando las fórmulas incluyen componentes antioxidantes. Si el metaanálisis confirma una caída de IL-6/PCR sin reducción paralela de estancia o mortalidad, este patrón replicaría lo descrito en TCE: *mejora bioquímica ≠ mejora clínica obligatoria*. Analizaremos la relación entre cambio en biomarcadores y desenlaces duros cuando los datos lo permitan.



Glutamina (enteral y parenteral) y riesgo de mortalidad

El artículo de Tejera et al. resume datos donde la suplementación con glutamina (enteral + parenteral) se asoció con aumento significativo de la mortalidad hospitalaria y a 6 meses en ciertos contextos; además, el ensayo MetaPlus encontró mayor mortalidad a 6 meses en el grupo que recibió fórmula enriquecida con glutamina y antioxidantes. (8)

Implicación para este metaanálisis: Nuestro protocolo incluye análisis por dosis/composición de glutamina y por población médica de alta gravedad. Si detectamos heterogeneidad en mortalidad, examinaremos si los estudios que muestran daño concentran mayores dosis de glutamina o combinaciones con antioxidantes específicos, como sugiere MetaPlus. Esto ayudará a generar recomendaciones más matizadas que el “usar o no usar” genérico.

Glutamina y desenlaces clínicos mixtos (revisión)

Una revisión Cochrane citada en tu texto describe que la glutamina podría reducir infecciones y días de ventilación mecánica, pero no demuestra mejora de mortalidad o estancia en UCI de manera consistente; algunos análisis sugieren beneficio cuando se administra por vía parenteral, mientras que la vía enteral ofrece resultados menos claros. (8)

Implicación para este metaanálisis: En nuestros análisis planeamos separar parenteral vs enteral siempre que los datos lo permitan. Esto es clave porque una señal favorable (menos infecciones o menos días de ventilación) podría diluirse si se combinan vías heterogéneas. Además, si la vía parenteral muestra mejoría en desenlaces secundarios sin impacto en mortalidad, apoyará la interpretación direccional establecida en *Resultados esperados*.

Arginina: precaución en sepsis, posible rol en trauma

El material “Inmunonutrición y trauma” señala que la evidencia es concluyente en contra del uso de arginina en pacientes críticos sépticos, sin beneficios claros en población crítica general; en cambio, podría ofrecer beneficio moderado en trauma, aunque los datos sobre mortalidad son contradictorios. (14)



Implicación para este metaanálisis: Clasificaremos estudios por estado séptico y por indicación (trauma vs otros). Esperamos, como se indica en los Resultados esperados, que cualquier reducción de infecciones o marcadores inflamatorios asociada a fórmulas con arginina sea más evidente en poblaciones traumáticas/quirúrgicas y potencialmente ausente o desfavorable en sepsis. Este análisis estratégico responderá directamente a la advertencia sobre arginina.

Fórmulas enriquecidas con ácidos grasos omega-3 (EPA/DHA)

Tu revisión recoge que las fórmulas ricas en aceite de pescado se han asociado con reducciones de mortalidad, infecciones y estancia hospitalaria en algunos estudios, posicionando a los omega-3 como los inmunonutrientes más prometedores. (14)

Implicación para este metaanálisis: Hemos pre-especificado un subanálisis para fórmulas que aportan omega-3 ± GLA y para pacientes con SDRA/insuficiencia respiratoria, donde los efectos podrían ser mayores (p. ej., menos días de ventilación, mejoría de parámetros inflamatorios). Confirmar o refutar esta señal permitirá orientar el uso selectivo de mezclas enriquecidas en EPA/DHA en la UCI.

Conclusión

El presente diseño de investigación, estructurado como un protocolo de revisión sistemática y meta análisis de ensayos clínicos aleatorizados, surge de la necesidad de sintetizar, analizar y organizar el conocimiento científico actual sobre el papel de la inmunonutrición ⁸ en la modulación de la respuesta inflamatoria en pacientes críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos. Este trabajo refleja un enfoque riguroso y sistemático, orientado a la aplicación clínica, sustentado en la literatura más relevante y actualizada publicada entre 2015 y 2025.

A través de una búsqueda bibliográfica exhaustiva y una categorización temática, este estudio se propone identificar los principales componentes inmunomoduladores empleados en la práctica clínica (como la arginina, los ácidos grasos omega-3, la glutamina y los nucleótidos), así como los desenlaces clínicos más frecuentemente evaluados, incluyendo la reducción de

Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica – 2024/25

Dña. María Salomé Valverde Arias

⁴ marcadores inflamatorios, la disminución de la estancia hospitalaria y la incidencia de infecciones nosocomiales. Asimismo, se contempla el análisis crítico de las herramientas metodológicas utilizadas en los estudios revisados y la detección de vacíos de conocimiento que dificultan la estandarización del uso de fórmulas inmunomoduladoras en el entorno crítico.

El valor añadido de este trabajo no reside únicamente en la comprensión del estado actual de la evidencia científica, sino en su contribución al diseño de futuras líneas de investigación que permitan optimizar las intervenciones nutricionales en la UCI. Sus hallazgos pretenden fortalecer la toma de decisiones clínicas basadas en la evidencia, promover el uso racional y personalizado de la inmunonutrición, y servir como base para la elaboración de protocolos terapéuticos adaptados a distintos perfiles de pacientes críticos.

Finalmente, este proyecto impulsa la integración del conocimiento académico con la práctica clínica en el ámbito hospitalario y fomenta una cultura investigativa en nutrición clínica crítica. Su desarrollo representa un aporte significativo a la mejora de la calidad asistencial y a la humanización del cuidado nutricional en una de las poblaciones más vulnerables del sistema sanitario.



Bibliografía

1. al. Se. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr. 2023; 42(9): p. 1671-1689.
2. Adames AAM,NVMS,CJV,ES,&SG. 8 Inmunonutrición en el paciente crítico. En Adames AAM,NVMS,CJV,ES,&SG. Terapia Médica Nutricional en el Paciente Crítico TMN-PC.; 2023.
3. Ruiz-Santana S. El reto de evaluar la situación nutricional de los pacientes y su evolución durante el tratamiento. Nutrición Hospitalaria. 2023;: p. (I).
4. Álvarez H, Planas V, León S, Lorenzo Gd, Celaya P. Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients; the PREDyCES Study. Multicenter Study. Multicenter Study; 27(4): p. 1049-1059.
5. Casaer MP VdBG. Nutrition in the acute phase of critical illness. N Engl J Med. 2014.
6. USCÁTEGU H. Inmunonutrición: Enfoque en el paciente quirúrgico. Rev. Chilena de Cirugía. 2010; Vol 62(Nº 1).
7. DEL CASTILLO LORETO,&GK. Inmunonutrición en el paciente crítico con traumatismo craneoencefálico. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA ESCUELA DE SALUD PÚBLICA DE MÉXICO. 2018.
8. Tejera C, Guillín C, Lugo G, Carballeira RP. Inmunonutrición, evidencias y experiencias. Nutrición Hospitalaria. 2023; 40(1): p. 186-199.
9. Jereb S, Asus N, Blumtritt M, Kreff Y. Inmunonutrición en el paciente crítico. Diaeta (B.Aires. 2016.
10. Freire Segura MP,&QM.. Impacto de inmunonutrición en pacientes adultos críticos entre 15 y 45 años hospitalizado en Unidad de Cuidados Intensivos, en los últimos 5 años a partir de 2019–2023. Master's thesis, Quito: Universidad de las Américas. 2023.
11. Duarte MJ DMVG. Inmunonutrición: Logros y promesas. Med Crit. 2005; 19(5-6): p. 183-193.
12. MONTÁÑEZ JB, RÍOS IG, NUÑO MJP. Inmunonutrición. Metas de enfermería. 2004; 7(1).
13. Reyes-Torres C,DSAD,DPS,&WIEL. Inmunonutrición en el paciente oncológico quirúrgico: actualización y estado del arte. Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo. 2022; 5(4): p. 65-71.
14. MARTINUZZI ALN, ZARRANZ EF. Inmunonutrición y trauma. Revista Cubana de Alimentación y Nutrición. 2011; 21(1): p. 129-146.
15. Gómez Candela C,PMS,CLE,DMM,GAN,ORJ.&PLD. Inmunonutrición del paciente quirúrgico en los procedimientos fast-track: revisión de la evidencia y algoritmo adaptado. 2021; 38(3): p. 601-621.

16. CALDER PC. Inmunonutrición en pacientes quirúrgicos y en estado crítico. Editorial Médica Panamericana. 2011;: p. 556-567.
17. Ponce y Ponce de León GM. Nutrición enteral temprana con inmunonutrientes en pacientes con traumatismo craneoencefálico en la unidad de cuidados intensivos. Rics revista iberoamericana de las. ;: p. 21-45.
18. Montero González ML. Controversy 2: Enteral nutrition care in critical patients. Nutricion Hospitalaria. 2023;: p. 51-57.
19. Navarra CUD. Clinica Universidad de Navarra. [Online] Acceso 15 de marzo de 2025. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/edad#:~:text=f.,juventud%2C%20edad%20adulta%20y%20vejez>.
20. Española RA. Diccionario de la lengua española. [Online] Acceso 15 de marzo de 2025. Disponible en: <https://dle.rae.es/sexo>.
21. Sáez Herrera EIA. Guías 2004 de organización y funcionamiento de unidades de pacientes críticos. REVISTA CHILENA DE MEDICINA INTENSIVA. 2004; VOL 19(4)(4): p. 209-223.
22. Marugán de Miguelsanz J, Aznal Sainz E, Alonso López P. Elección del soporte nutricional. ©Asociación Española de Pediatría. 2023; 1: p. 423-430.
23. Garcoa X. Marcadores de inflamación y de antiinflamación en el síndrome coronario agudo: ¿listos para usarlos en la práctica clínica? Revista Española de Cardiología. 2005.
24. González T. Internet. [Online].; 2018. Acceso 15 de marzo de 2025. Disponible en: <https://www.cerasa.es/media/areces/files/book-attachment-2152.pdf>.
25. McKeever L HCGKMRKL. ASPEN Guidelines for the Provision of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient. Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient. 2022; 46(1): p. 12-41.

TFM correccion fl-1.pdf

ORIGINALITY REPORT



PRIMARY SOURCES

1	Submitted to Universidad Europea de Madrid Student Paper	3%
2	Submitted to Universidad Carlos III de Madrid - EUR Student Paper	2%
3	www.scielo.org.ar Internet Source	1 %
4	idoc.pub Internet Source	1 %
5	repositorio.puce.edu.ec Internet Source	1 %
6	www.cienciayeducacion.com Internet Source	1 %
7	dspace.udla.edu.ec Internet Source	1 %
8	www.redrespira.net Internet Source	1 %
9	hdl.handle.net Internet Source	<1 %

- 10 Victor Hugo Nieto Estrada, Bladimir Alejandro Gil Valencia, Manuel Garay-Fernandez, Francisco José Molina Saldarriaga et al. "Recomendaciones de «No hacer» en el tratamiento de los pacientes críticos de los Comités Científicos de la Sociedad Colombiana de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos (AMCI)", Acta Colombiana de Cuidado Intensivo, 2025 <1 %
- Publication
-
- 11 www.science.gov <1 %
- Internet Source
-
- 12 Submitted to Universidad Católica De Cuenca <1 %
- Student Paper
-
- 13 es.prohealth.com <1 %
- Internet Source
-

Exclude quotes On

Exclude matches < 21 words

Exclude bibliography On