

Original

Efectos de la glutamina parenteral en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea

C. Gómez Candela, R. Castillo, A. I. de Cos, C. Iglesias, M. C. Martín, M. J. Aguado* y E. Ojeda*

Unidad de Nutrición Clínica y Servicio de Hematología*, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma, Madrid, España.

Resumen

El Trasplante de Médula Ósea (TMO), es un tratamiento utilizado en las neoplasias malignas hematológicas y tumores sólidos. La quimioterapia y/o radioterapia asociadas a que están sometidos estos pacientes, induce efectos secundarios, con un alto estrés metabólico. La glutamina es considerada como un aminoácido condicionalmente esencial y se ha mostrado eficaz en estados catabólicos severos. El objetivo del estudio fue valorar el efecto del tratamiento con Nutrición Parenteral (NP) suplementada con glutamina sobre la duración del soporte nutricional en un grupo de pacientes con TMO. También han sido analizadas las complicaciones asociadas, valoración del estado nutricional, evolución clínica a los 6 meses, diferencias en el tipo de trasplante y capacidad de ingesta oral. Se trata de un Ensayo Clínico en fase IV, aleatorizado, doble ciego, paralelo y unicéntrico. El estudio se realizó en 49 pacientes, 29% varones y 71% mujeres, con edades comprendidas entre 21-63 años, distribuidos en tres grupos diagnósticos (leucemias, linfomas y tumores sólidos), ingresados en el Servicio de Hematología de nuestro Hospital. El 50% de pacientes en cada grupo han recibido NP suplementada con glutamina (0,4 g/kg/día de L-alanil-L-glutamina) y otro 50% han recibido NP Estándar.

Resultados: No se han encontrado diferencias significativas, ni al inicio ni al final del estudio entre ambos grupos, en relación con las variables estudiadas.

Conclusiones: La NP es un tratamiento efectivo para el mantenimiento del estado nutricional, en los pacientes sometidos a una terapia con efecto altamente catabólico, como es el TMO. Aunque no hemos podido demostrar la

EFFECTS OF PARENTERAL GLUTAMINE IN PATIENTS SUBMITTED TO BONE MARROW TRANSPLANTATION

Abstract

Bone marrow transplantation (BMT) is a therapy used for hematologic malignancies and solid tumors. Associated chemotherapy and radiotherapy to which these patients are submitted induce secondary effects, with a high metabolic stress. Glutamine is considered a conditionally essential amino acid, and has been shown effective in severe catabolic states. The aim of the study was to assess the effect of parenteral nutrition (PN) therapy supplemented with glutamine on duration of nutritional support in a group of patients with BMT. We have also analyzed associated complications, the nutritional status, the clinical course at 6 months, differences as to type of transplantation, and oral ingestion capability. This is a phase IV, randomized, double blind, and parallel clinical trial, done at a single center. The study was performed on 49 patients, 29% male and 71% female patients, with ages between 21-63 years, distributed in 3 diagnostic groups (leukemia, lymphoma, and solid tumors), and admitted to the Hematology Department of our Hospital. Fifty percent of the patients in each group have received PN supplemented with glutamine (0.4 g/kg/day of L-alanine-L-glutamine), and the other 50% have received standard PN.

Results: we have not found significant differences nor at the beginning nor at the end of the study between both groups with regards to studied variables.

Conclusions: PN is an effective therapy for maintenance of the nutritional status in patients submitted to a therapy with a, highly catabolic effect such as BMT. Although we have not been able to show the ef-

Correspondencia: C. Gómez Candela
Unidad de Nutrición
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid
E-mail: cgomez.hulp@salud.madrid.org

Recibido: 20-XII-2004.
Aceptado: 07-II-2005.

eficacia de la suplementación con glutamina en este estudio con la dosis de glutamina utilizada, sí ha resultado ser eficaz en otras publicaciones.

(*Nutr Hosp.* 2006;21:13-21)

Palabras clave: *Nutrición Parenteral, Trasplante de Médula Ósea, Glutamina.*

Introducción

La puesta en práctica del Trasplante de Médula Ósea (TMO) como tratamiento clínico antineoplásico ha mejorado mucho el pronóstico de determinados tumores. Esta modalidad terapéutica, lleva asociado un protocolo de tratamiento quimioterápico muy agresivo debido a las elevadas dosis tumorocidas empleadas y a la combinación de citotóxicos, utilizadas durante la fase de acondicionamiento, así como de las alteraciones inmunes y la mielosupresión que existe en el período post-trasplante^{1,2}.

La acción de estas drogas se ejerce sobre las células tumorales, pero también afecta a las no tumorales sobre todo a aquellas de replicación rápida, bloqueando la síntesis de DNA, RNA ó mRNA. A este grupo pertenecen los enterocitos, colonocitos y linfocitos. Los graves efectos que se producen sobre ellas inducen importantes alteraciones funcionales del tracto gastrointestinal (TGI) y del sistema inmunológico.

Diferentes estudios han demostrado que los pacientes con grave afectación del TGI desarrollan malnutrición debido a la incapacidad de metabolizar nutrientes por vía digestiva, además de otras afecciones como anorexia, vómitos, diarrea, cambio en la percepción de los sabores, etc^{3,4}.

La malnutrición puede ser causa de un aumento sustancial de la morbi-mortalidad en los casos de tumores. Además, se ha demostrado que las dosis tumorocidas están más cerca de las dosis letales para tejidos sanos en pacientes caquéticos.

En estos casos, el soporte nutricional de elección es la nutrición parenteral (NP), debido a que el TGI, en estos pacientes, suele estar inutilizado para la ingesta, digestión y absorción de nutrientes.

Se ha demostrado en diferentes experiencias que el papel de la glutamina en esta patología puede ser decisivo, así como el refuerzo de la nutrición por vía oral⁵⁻¹⁰.

La glutamina no es considerada un aminoácido esencial, ya que puede ser sintetizada por el organismo a partir del glutamato por la acción de la glutamato sintetasa y sus requerimientos están aumentados en estados catabólicos. Actualmente, existe evidencia clara de que actúa como fuente principal de energía de las células epiteliales^{11,12}.

Diversos estudios han demostrado que entre las principales funciones fisiológicas de la glutamina destacan ser: componente y precursor para la síntesis de proteínas corporales, sustrato para la amoniogénesis

ficacy of glutamine supplementation in this study with the used dose, it does have been effective in other reports.

(*Nutr Hosp.* 2006;21:13-21)

Key words: *Parenteral nutrition. Bone marrow transplantation. Glutamine.*

renal, sustrato para la ureagénesis y la gluconeogénesis hepática, inhibidor de la degradación protéica, estimulador de la síntesis de glucógeno y precursor de neurotransmisores^{7,13,14}.

La glutamina es el aminoácido libre más abundante del organismo, que en algunos tejidos puede llegar a concentraciones de 20 mmol/L.

Su concentración en sangre suele mantenerse bastante constante (0,6-0,9 mmol/L). Se ha demostrado experimentalmente que la concentración plasmática de glutamina a la que se produce la máxima proliferación celular es de 0,5 mmol/L ó superior.

Presenta problemas para su administración parenteral debido a su limitada solubilidad y a su inestabilidad en solución. Por esto se han utilizado en los últimos años, dipéptidos de glutamina que son más estables y solubles^{15,20}.

El fármaco experimental es una solución concentrada (al 20%) del dipéptido N(2)-L-alanil-L-glutamina, de nombre comercial Dipeptivén®, para el suplemento de glutamina durante la nutrición parenteral, que se mezclará con la solución de soporte nutricional estándar. Después de la infusión intravenosa es hidrolizado rápidamente en los aminoácidos L-glutamina y L-alanina. Ambos aminoácidos son agentes fisiológicos en la nutrición humana y juegan un importante papel en el balance nitrogenado y metabolismo protéico.

El perfil de seguridad del dipéptido es excelente; siempre que sea administrado de acuerdo a las recomendaciones. Dipeptiven no debe ser aportado en pacientes con insuficiencia renal ó hepática severa, acidosis metabólica ó hipersensibilidad conocida a algunos de sus ingredientes.

El objetivo principal del estudio fue valorar el efecto del tratamiento con NP suplementada con glutamina, sobre la duración del soporte nutricional, comparado con un grupo control y como objetivos secundarios evaluar la evolución del estado nutricional a través de parámetros antropométricos y bioquímicos, la tolerancia y capacidad de ingesta oral, las complicaciones asociadas, las diferencias con el tipo de trasplante realizado, y la evolución clínica a los 6 meses.

Material y métodos

Se trata de un Ensayo Clínico en fase IV. Es un estudio aleatorizado, doble ciego, paralelo y unicéntrico, realizado en la Unidad de Nutrición del Hospital Universitario La Paz de Madrid, durante un periodo de tres años.

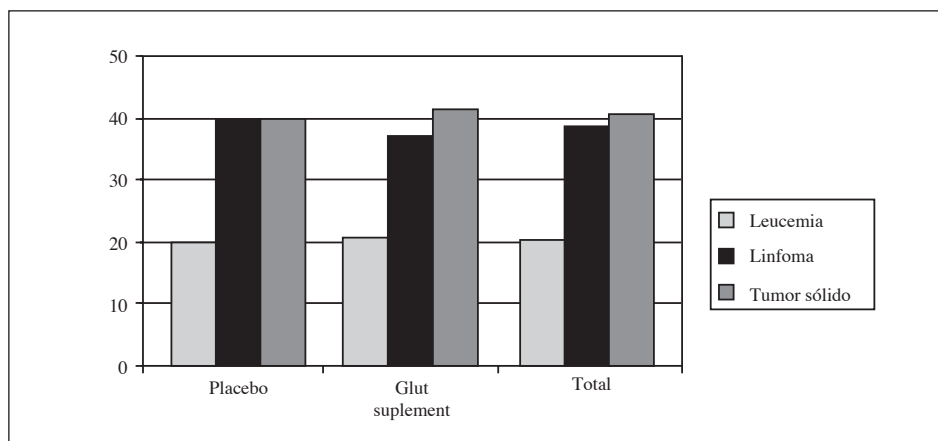


Fig. 1.—Porcentaje de participación por grupos diagnósticos.

Han participado en este estudio 49 pacientes de ambos sexos, 14 varones y 35 mujeres, distribuidos en tres grupos diagnósticos (leucemias, linfomas y tumores sólidos), con un rango de edad de 21-63 años, un Índice de Masa Corporal comprendido entre 17 y 41 kg/m² ingresados en el Servicio de Hematología del Hospital La Paz de Madrid, para ser sometidos a TMO, después de haber recibido un tratamiento de acondicionamiento con Quimioterapia (fig. 1).

Cada uno de los pacientes entró en el ensayo una vez firmada la hoja de consentimiento informado y una vez decidida su inclusión en el estudio mediante la aplicación de los correspondientes criterios de selección, previa aprobación del Comité Ético del Hospital y de las Autoridades Sanitarias correspondientes.

Se establecieron dos grupos clínicos según el tipo de soporte nutricional que recibieron (*Grupo control* y *Grupo suplementado* con glutamina). El grupo control recibió el tipo de soporte nutricional empleado habitualmente en el Hospital para enfermos transplantados de médula ósea y el grupo experimental del ensayo clínico, recibió el mismo soporte nutricional más el suplemento del dipéptido N(2)-L-alanil-L-glutamina.

La adscripción de los pacientes a cada uno de los grupos de estudio se realizó mediante proceso aleatorio, randomizado por grupo diagnóstico.

El tratamiento se administró con el soporte nutricional parenteral, previa colocación de un catéter Hickman, infundiéndose la solución en 24 horas a partir del día + 2 del TMO. El soporte nutricional parenteral se mantuvo hasta conseguir una alimentación oral aceptable.

Los requerimientos calóricos fueron calculados según la fórmula de Harris y Benedict multiplicado por un factor de corrección de 1,4. Las necesidades proteícas se calcularon por 1,5 como factor de corrección, la relación N / cal no proteícas fue de 1 / 125. Las vitaminas, minerales, oligoelementos y volumen se administraron según las necesidades diarias. Se añadió insulina en los casos que así lo requerían.

En el grupo experimental se suplementó con glutamina en forma de dipéptido en una dosis constante, de 0,4 g/kg/día.

La composición del soporte nutricional oral fue individualizada y dependió de las preferencias y posibilidades de cada paciente, dentro de la dieta baja en bacterias recomendada para los mismos.

Para la evaluación del estado nutricional se midió: Peso, Talla, Índice de Masa Corporal (IMC), Pliegue Tricipital (PT), Circunferencia del Brazo (CB), Bioimpedancia Eléctrica (BIA). Se realizó estudio bioquímico en sangre de recuento total de linfocitos, transferrina, prealbúmina, albúmina, colinesterasa, aminograma y en orina de 24 h se evaluó la creatinina y el nitrógeno uréico.

Se realizó estudio de función gastrointestinal, mediante la aplicación de un test de absorción intestinal en heces de 24 h; se establecieron los requerimientos nutricionales y la instauración del soporte nutricional parenteral, con asignación de los pacientes a cada grupo de tratamiento.

Al inicio y diariamente durante el estudio, se registraron datos de ingesta oral, mediante encuesta dietética y control de la NP: Kcal totales, cal no proteícas, g de Nitrógeno, de Hidratos de Carbono, de Lípidos, sodio, potasio, magnesio, cloro, acetato, calcio, fósforo y volumen de la solución.

Al final del tratamiento se recogieron los mismos datos que fueron evaluados al inicio del mismo; así como las complicaciones derivadas del catéter, enfermedades intercurrentes y aparición de acontecimientos adversos.

En resumen, ambos grupos de tratamiento han sido comparables en términos de media de edad, peso, género e Índice de Masa Corporal. Solo para la altura hubo diferencia estadística (t-test, p = 0,047; 1,63 ± 0,05 y 1,67 ± 0,09 metros por grupo control y glutamina respectivamente) (tabla I).

Ambos grupos de tratamiento padecen una proporción similar de enfermedades concomitantes en el screening de la primera visita; así mismo, la proporción de pacientes que presentaban mayor incidencia de *Infecciones* fue *más* alto para el grupo suplementado con glutamina (46%) comparado con el grupo control (16%) (fig. 2).

Tabla I
Datos Demográficos (todos los pacientes)

Variable	Control N = 25	Glutamina-suplementada N = 24	
	<i>Media (Desviación Estandar)</i>	<i>Media (Desviación Estandar)</i>	
Edad (años)	40,88 (10,21)	45,67 (11,37)	t test; p = 0,1274
Peso (kg)	66,66 (11,25)	71,95 (14,47)	t test; p = 0,1590
Altura (m)	1,63 (0,05)	1,67 (0,09)	t test; p = 0,0468
IMC (kg/m ²)	25,07 (3,89)	25,82 (5,81)	t test; p = 0,5988
	N (%)	N (%)	
Género: Hombres	7 (28,0%)	7 (29,2%)	
Mujeres	18 (72,0%)	17 (70,8%)	Chi2; p = 0,9280

La impedancia eléctrica (BIA) se midió con el analizador Bore Impedance Analyzer 101 (AKERN SRL. Florence R.J.L System, Detroit), es uno de los métodos más utilizados para el estudio de la composición corporal.

La NP fue retirada cuando se alcanzaba una ingesta oral que superaba el 50% del total de los requerimientos diarios.

Método Estadístico

Para todos los análisis realizados en este estudio, el nivel de significación fue establecido en 0,05 (bilateral). Los datos descriptivos se recogen como media (desviación típica), y los datos cualitativos mediante nº de casos (porcentaje).

La homogeneidad de los grupos se comparó usando el test de la Chi² para datos cualitativos o el test exacto

de Fisher (según la distribución de los mismos) y para datos cuantitativos se usó el test de la t-Student. Se recogió el tiempo hasta que se suspendió el soporte nutricional parenteral.

Ha sido realizado un análisis entre grupos, mediante un modelo ANCOVA, hasta suspender la nutrición parenteral, donde la variable dependiente era el tiempo, el grupo de tratamiento y el diagnóstico como cofactores y el peso basal como covariable.

El tiempo de retirada del soporte nutricional ha sido analizado por grupo de tratamiento globalmente y ajustado por diagnóstico basal, para comparar la distribución del mismo entre ambos grupos de tratamiento.

Todas las variables secundarias han sido analizadas utilizando un método ANCOVA (por grupo de tratamiento y diagnóstico como cofactores y el valor basal como covariable).

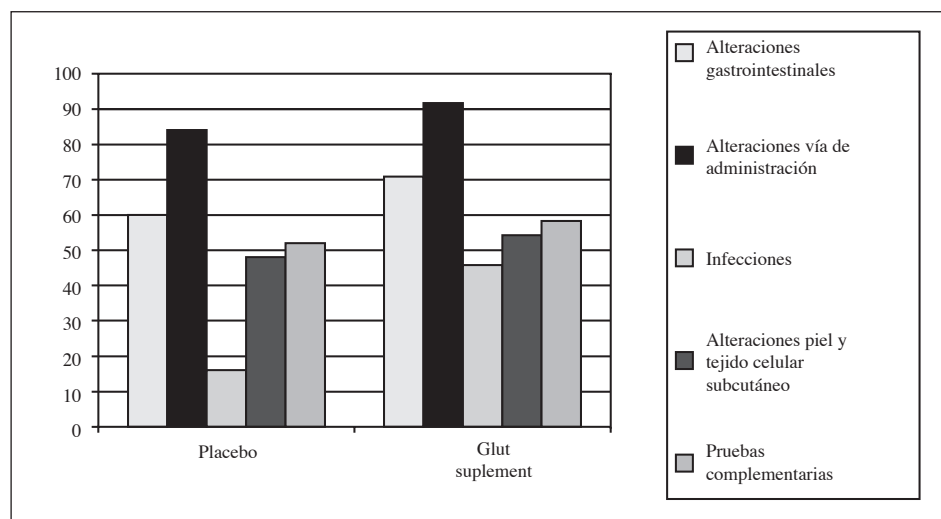


Fig. 2.—Enfermedades concomitantes en el screening de la primera visita (%).

Tabla II
Parámetros nutricionales

Variable	Control N = 25		Glutamina-suplementada N = 24	
	Basal	Final	Basal	Final
Parámetros antropométricos				
Plegue Tricipital (mm)	18,36 (7,07)	18,32 (7,13)	19,16 (8,12)	18,75 (7,45)
Circunferencia del Brazo (cm)	27,28 (5,7)	28,36 (3,11)	27,92 (7,15)	29,13 (3,89)
Circunferencia Muscular del Brazo (cm)	22,41 (2,93)	22,74 (2,93)	22,61 (3,41)	23,1 (2,95)
IMC (kg/m ²)	25,07 (3,89)	24,76 (3,74)	25,82 (5,81)	25,78 (5,64)
Parámetros BIA				
% Grasa	26,9 (11,03)	29,25 (9,43)	25,53 (9)	26,6 (9,64)
% Masa Libre de Grasa	73,1 (11,03)	70,75 (9,43)	74,47 (9)	73,41 (9,64)
% Agua	53,82 (10,31)	51,72 (8,89)	54,41 (8,17)	53,95 (9,04)

Esta tabla muestra la media y la desviación estándar.

Resultados

No hemos encontrado diferencia estadística significativa entre ambos grupos de tratamiento respecto a parámetros antropométricos, bioquímicos, de BIA, ni en el estudio de absorción intestinal, al final del tratamiento (tablas II y III).

Los aminoácidos han sido clasificados en 3 categorías: esenciales, no esenciales y condicionalmente esenciales.

Existen diferencias significativas basalmente, solo para la Cistina, aminoácido condicionalmente esencial, (t-test, $p = 0,012$; 25,61 (16,74) y 16,17 (4,44) para control y para el grupo suplementado con glutamina respectivamente).

Así mismo, se detectaron diferencias significativas para el aminoácido esencial Alanina en la última visita

(t-test, $p = 0,032$; 392,47 (134,44) y 494,5 (156,47) para el grupo control y para el grupo suplementado con glutamina respectivamente).

El porcentaje de cada tipo de aminoácidos respecto del total en la primera y última visita no ha mostrado diferencia estadística significativa. Al final del estudio los aminoácidos esenciales representan el 38%, los no esenciales el 20% y los condicionalmente esenciales representan el 44% del total de aminoácidos. Existe una tendencia a incrementarse los no esenciales, tanto en el grupo control como en el experimental al final del estudio. Así mismo, existe una disminución en los aminoácidos condicionalmente esenciales, en ambos grupos (tabla IV).

Respecto a la calibración de la ingesta oral consumida diariamente y recogida a través de una encuesta dietética de 24 h, para todos los pacientes, no se detec-

Tabla III
Valores de laboratorio

Parámetro	Control N = 25		Glutamina-suplementada N = 24	
	Basal	Final	Basal	Final
Albumina (g/dl)	3,52 (0,57)	3,57 (0,37)	3,64 (0,57)	3,27 (0,68)
Transferrina (mg/dl)	216,96 (67,03)	202,06 (63,98)	212,17 (49,16)	170,45 (42,58)
R,B,P, (mg/dl)	4,98 (3,1)	3,68 (2,14)	3,66 (1,77)	6,58 (6,26)
Prealbumin (mg/dl)	22,88 (9,26)	21,27 (9,7)	21,19 (6,64)	20,9 (11,99)
Colinesterasa (U/L)	4829,32 (3308,49)	6976,64 (1759,05)	5409,29 (3471,04)	8828,35 (11292,57)
Creatinuria (mg/24 h)	1317,82 (472,07)	972,98 (370,76)	1396,01 (764,6)	1088,84 (261,29)
U,Nitrogen (mg/24 h)	7995,55 (2816,55)	10617,58 (5732,47)	8616,71 (4823,39)	9962,67 (6162,35)
Heces				
N (g/24 h)	1,58 (1,29)	1,97 (1,53)	1,76 (2,78)	1,53 (1,46)
CHO (g/24 h)	3,83 (4,49)	7,77 (7,05)	3,08 (3,9)	8,25 (11,63)
Grasa (g/24 h)	4,42 (4,09)	8,01 (8,95)	3,61 (3,94)	6,98 (9,86)

Esta tabla muestra la media y desviación estándar.

Tabla IV
Porcentaje respecto al total de aminoácidos, todos los pacientes (̄mol/l)

Parámetros	Control N = 25		Glutamina-suplementada N = 24	
	Basal	Final	Basal	Final
Aminoácidos Esenciales	39,04 (5,4)	41,17 (8,33)	37,82 (6,27)	37,52 (6,63)
Aminoácidos No Esenciales	13,17 (4,41)	16,23 (3,71)	13,77 (3,75)	19,9 (3,84)
Aminoácidos Condicional Esenciales	47,79 (4,05)	42,6 (6,48)	48,41 (5,06)	42,57 (4,44)

taron cambios estadísticos significativos entre ambos grupos de tratamiento, aunque observamos que existe una tendencia a una menor ingesta oral en el grupo suplementado con glutamina, este dato no se relacionó con la valoración nutricional final, ya que esta se mantuvo adecuada en ambos grupos (tabla V).

El tipo de trasplante realizado a los pacientes no ha modificado la respuesta al tratamiento. La modalidad utilizada con más frecuencia ha sido el autólogo (20 para cada grupo), el trasplante alogénico se realizó en 5 y 4 pacientes del grupo control y grupo glutamina respectivamente.

El 80% del total de los pacientes han sobrevivido a los 6 meses, de ellos el 75% estaba suplementado con glutamina.

De los pacientes fallecidos, el 25% había recibido glutamina. El mayor porcentaje de defunciones ha sido en el grupo de leucemias, 60% frente a 40% de vivos; mientras que los otros 2 grupos diagnósticos han sobrevivido en un 90% en cada uno de ellos.

Ambos grupos de tratamiento presentan una proporción similar de pacientes padeciendo al menos un efecto adverso, en el grupo control 21 pacientes (84,0%) y en el grupo suplementado con glutamina 19 pacientes (79,2%). Comparando entre ambos grupo de tratamiento no existen diferencias significativas con estas variables (Chi²; p=0.725) (tabla VI).

Los efectos adversos que aparecieron con mayor frecuencia para todos los pacientes fueron: la mucositis, el incremento de transaminasas en suero y la fiebre, sin diferencia estadística entre ambos grupos.

Utilizando el método ANCOVA no se han encontrado diferencias estadísticas significativas (p = 0,113) respecto a la duración del soporte nutricional parenteral entre ambos grupos de tratamiento, 11 días de media (± 4) para el grupo control y 14 días (± 6) para el grupo experimental. No se ha observado ninguna relación entre el tiempo de suspensión de la NP con la presencia de un incremento en la incidencia de infecciones basales en el grupo suplementado de glutamina, tampoco con el tipo de trasplante utilizado.

Discusión

El TMO es un tratamiento altamente catabólico, con un elevado riesgo de toxicidad y de complicaciones, manifestadas principalmente en el tracto gastrointestinal, limitando de forma importante la ingesta oral y asociándose un estado de malabsorción, que compromete seriamente el estado nutricional del paciente. Es obligado, por tanto, hacer una valoración nutricional inicial del enfermo trasplantado y aplicar el soporte nutricional adecuado, protocolizado e individualizado.

En nuestro estudio, no hemos podido demostrar cambios estadísticos significativos, en la modificación de parámetros bioquímicos plasmáticos de albúmina, prealbúmina, transferrina, proteína transportadora de retinol y colinesterasa, tampoco en la eliminación de creatinina y nitrógeno uréico en orina, comparando el grupo experimental frente al control.

Tabla V
Ingesta oral para todos los pacientes

	Control N = 25	Glutamina-suplementada N = 24	
Kcal por día	695,09 (374,37)	530,44 (243,95)	t-test, p=0,1142
Prot. por día	24,26 (16,22)	21,95 (25,26)	t-test, p=0,7388
Grasa por día	25,07 (17,79)	16,85 (11,51)	t-test, p=0,0996
CHO por día	100,04 (43,19)	79,63 (31,97)	t-test, p=0,1033

Esta tabla muestra la media y desviación estándar.

Tabla V
Pacientes que al menos han presentado un efecto adverso

Alteraciones orgánicas	Control N (%)	Glutamina-suplementada N (%)	
Alteraciones Cardíacas	1 (4,0%)	1 (4,2%)	
Alteraciones oculares	2 (8,0%)	0	
Alteraciones Gastrointestinal	5 (20,0%)	6 (25,0%)	Chi ² ; p = 0,6750
Alteraciones vía de administración	13 (52,0%)	12 (50,0%)	Chi ² ; p = 0,8887
Alteraciones Hepatobiliares	1 (4,0%)	1 (4,2%)	
Infecciones y contaminaciones	3 (12,0%)	3 (12,5%)	Fisher's Exact Test, p = 1,000
Pruebas complementarias alteradas	11 (44,0%)	8 (33,3%)	Chi ² ; p = 0,4436
Alteraciones musculoesqueléticas	0	2 (8,3%)	
Alteraciones del Sistema Nervioso	0	1 (4,2%)	
Alteraciones Psiquiátricas	1 (4,0%)	0	
Alteraciones del Sistema Renal	1 (4,0%)	0	
Alteraciones torácicas y Respiratorias	1 (4,0%)	0	
Piel y Tejido Celular Subcutáneo	5 (20,0%)	5 (20,8%)	Fisher's Exact Test, p = 1,000

Los niveles de aminoácidos no han mostrando diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos al final del estudio.

Los pacientes tanto del grupo suplementado con glutamina como del control, partieron de una situación nutricional normal que se ha mantenido inalterable al final del mismo, a pesar de la alta toxicidad del procedimiento terapéutico. Esto es así, aún partiendo de una situación basal discretamente diferente, ya que el grupo suplementado con glutamina mostraba al inicio mayor proporción de infecciones que el grupo control, lo que nos sugiere que tanto el cálculo de necesidades calórico-proteicas como la intervención nutricional parenteral y la ingesta oral han sido adecuados y eficaces para mantener un óptimo estado nutricional.

En periodos de NP prolongados aparecen alteraciones de la mucosa intestinal con atrofia de las vellosidades y de su función inmune, lo que induce un aumento en la translocación bacteriana, originando una nueva fuente de infección. El aporte de nutrientes por vía oral debe mantenerse siempre que sea posible para favorecer el trofismo intestinal, aunque en la mayoría de los pacientes esta no llega a superar el 30% de las necesidades nutricionales antes de la 2-3 semana post-trasplante. En estos pacientes aparece cierto grado de dificultad para la ingesta oral debido a la mayor o menor afectación del tracto gastrointestinal secundaria a la intensa quimioterapia aplicada. Además, debido a la severa neutropenia inducida, la alimentación oral debe de ser controlada, debe de tener una reducción de su contenido en bacterias para prevenir la transmisión de agentes infecciosos. Por esto, la dieta aconsejada a los pacientes sometidos a TMO, es la denominada *dieta baja en bacterias* y debe de ser individualizada, en función de la capacidad y preferencias de cada paciente, para así optimizar la ingesta oral. Es necesario incluir el soporte nutricional parenteral de manera protocolizada en estos pacientes, para completar la insuficiente ingesta oral⁽³⁵⁾.

La mayor proporción de trasplantes realizados fueron autólogos, salvo en el grupo de las leucemias, en los que la mayoría de los pacientes recibieron trasplantes alogénicos. Esta modalidad de trasplante tiene un alto riesgo de padecer una grave complicación, la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), hecho probablemente relacionado con el alto índice de mortalidad en este grupo sobre los otros dos grupos diagnósticos.

La toxicidad en el trasplante autólogo es menor debido fundamentalmente a la ausencia de disparidad HLA.

Nuestro estudio indica una mayor mortalidad en el grupo de las leucemias, este efecto probablemente podría estar relacionado con la modalidad de trasplante utilizado, debido a la elevada toxicidad asociada, mostrando una mayor morbilidad y menor supervivencia.

Los efectos adversos presentados en ambos grupos de tratamiento, han ocurrido en una proporción similar en todos los pacientes. Aunque son varias las alteraciones orgánicas padecidas, no se ha demostrado que estuvieran asociadas a la suplementación con glutamina, sino más bien a la toxicidad del propio TMO.

La duración del soporte nutricional parenteral ha sido similar en ambos grupos de tratamiento, sin haber mostrado diferencias estadísticas en los pacientes suplementados con glutamina, respecto del total de los mismos.

En numerosas publicaciones, diferentes autores han demostrado la eficacia de la suplementación de glutamina en nutrición parenteral, mejorando una serie de parámetros clínicos y biológicos. Mejora el balance nitrogenado^{18, 22}, reduce el riesgo de infecciones^{9, 23}, mejora la función del sistema inmune²⁶⁻²⁸, reduce la afectación de la mucosa intestinal^{24, 25, 27, 34}, disminuye la estancia hospitalaria^{9, 10, 22} y el coste económico³⁶, aumento de la supervivencia³⁷, incluso se ha demostrado una mejora del estado de ánimo³⁴, basado en el efecto antidepressivo de la glutamina como precursor de neurotransmisores del SNC.

También ha mostrado ser eficaz en pacientes oncológicos tratados con quimioterapia / radioterapia, reduciendo la severidad de la mucositis y su toxicidad^{6,8}.

Ziegler es uno de los autores que más ha investigado sobre glutamina, recientemente en el año 2002, refiere que se están realizando un creciente número de estudios para valorar la eficacia de la suplementación en NE / NP con el aminoácido glutamina. Según este autor, hay evidencia en modelos animales de la eficacia de este nutriente, después de administrar QT o después de un traumatismo, sepsis u otras condiciones catabólicas. La glutamina tiene efectos anabólicos en pacientes estresados, esta es la clave de numerosas funciones metabólicas y es aquí donde radica la eficacia de su aplicación en situaciones catabólicas⁴⁰. Numerosas experiencias han demostrado que la glutamina en NE o en NP es bien tolerada y potencialmente eficaz en TMO y como tratamiento del cáncer. Sin embargo, otros autores consideran que aunque la glutamina es segura y tiene efectos metabólicos positivos, clínicamente no se ha demostrado su utilidad^{21, 39, 41- 43}.

En nuestra experiencia, la dosis utilizada no ha llegado a ser la máxima recomendada para este procedimiento terapéutico, debido a que las Autoridades Sanitarias, no lo autorizaron en el momento que se inició el estudio. Es posible que la dosis de 0,4 g / Kg / día administrada a los pacientes no alcanzara el grado de eficacia esperado. Sin embargo, no podemos afirmar que de haber podido utilizar una dosis mayor, especialmente en leucemias, nuestros resultados hubieran sido diferentes.

La dosis de glutamina que ha de administrarse queda sujeta a debate, aún cuando se estima que el rango de seguridad oscila entre 0,2 – 0,57 g/kg/día.

Han sido publicadas recientemente dos revisiones bibliográficas, en las que han sido analizados los beneficios clínicos de la administración de la glutamina en diferentes patologías. Novak y cols llegaron a la conclusión, que en pacientes quirúrgicos y críticos la suplementación de glutamina parenteral se ha mostrado eficaz en la reducción de infecciones, efectos adversos, estancia hospitalaria y mortalidad⁴⁴.

En otra segunda revisión realizada por Murria SM y Pindoria S, analizaron la eficacia de la glutamina comparando el soporte nutricional enteral y parenteral en pacientes con TMO. La eficacia ha sido considerada en términos de estancia hospitalaria, complicaciones, modificaciones en el estado nutricional y supervivencia. La NP suplementada con glutamina comparada con la NP estándar se ha mostrado eficaz, disminuyendo los cultivos positivos en sangre y disminuyendo la estancia hospitalaria. Sugirieron precaución en el uso rutinario de NP debido al riesgo de infección. Los beneficios de la nutrición enteral sobre la parenteral no están lo suficientemente aclarados, necesitando realizar más estudios⁴⁵.

Conclusiones

1. No hay diferencia significativa en la duración de la Nutrición Parenteral al administrar una dosis de 0,4 g/kg/día de glutamina, en forma de dipéptido N (2)-L-Alanil-L-Glutamina, añadida a la nutrición Parenteral de pacientes sometidos a TMO frente al grupo control.

2. La supervivencia a los 6 meses, fue mayor en los pacientes diagnosticados de linfomas y tumores sólidos que en el grupo de las leucemias, pero se demuestra que no guarda relación con la suplementación de glutamina parenteral a la dosis utilizada.

3. El mantenimiento del estado nutricional, tanto en parámetros antropométricos como bioquímicos, de los pacientes sometidos a quimioterapia y TMO, demuestra un adecuado cálculo de requerimientos nutricionales y la eficacia de la intervención nutricional, tanto oral como parenteral.

4. Aunque no es un hecho conocido la dosis de glutamina a utilizar, el estado de evidencia en la actualidad, sugiere administrar dosis de glutamina añadidas a la NP de 0,57 g/kg/día (dosis máxima), para situaciones altamente catabólicas, como es el TMO. Con la dosis que nosotros hemos utilizado (0,4 g/kg /día) no hemos demostrado efectos significativos.

5. Sugerimos la necesidad de realizar nuevas investigaciones sobre este aminoácido, que dadas sus propiedades fisiológicas y demostrada su eficacia en numerosas patologías, pudieran evidenciar en qué dosis y a través de qué vía podría ser más eficaz en la prevención de complicaciones tan frecuentes como la mucositis y en las enfermedades oncológicas en general.

Agradecimiento

Este estudio ha sido patrocinado por Fresenius Kabi España.

Bibliografía

1. Thomas ED, Clift RA, Storb R: Indications for bone marrow transplantation. *Annu Rev Med* 1984; 35:1-9.
2. Mc Diarmid S: Nutritional Support of the patient receiving high-dose therapy with hematopoietic stem cell support. *Can Oncol Nurs J* 2002 Spring; 12.
3. Papadopoulou A et al.: Gastrointestinal and nutritional sequelae of bone marrow transplantation. *Arch Dis Child* 1996; 75(3):208-213.
4. Klein S et Koretz RL: Nutrition Support in patients with cancer: What do the data really show? *NCP* 1994; 9:91-100.
5. Brown SA, Goringe A, Fegan C, Davies SV, Giddings J y Whitakker JA: Parenteral glutamine protects hepatic functions during bone marrow transplantation. *BTM* 1998; 22:281-284.
6. Cockerman MB, Weinberger BB, Lerchie SB: Oral glutamine for the prevention of oral mucositis associated dose paclitaxel and melphalan for autologous bone marrow transplantation. *Ann Pharmacother* 2000 Mar; 34 (3): 300-303.
7. Smith RJ :Glutamine metabolism and its physiologic importance. *J PEN* 1990, 14:40s-44s.
8. Ziegler TR: Glutamine supplementation in cancer patients receiving bone marrow transplantation and high dose chemotherapy. *J Nutr* 2001 Sep;131(9 Suppl):2578S-84S.

9. Ziegler TR, Young LS, Benfell K y cols.: Clinical and metabolic efficacy of glutamine supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1992; 116:821-828.
10. Schloerb PR y Skikne BS: Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: a randomised, double-blind study. *J PEN* 1999; 23:117-122.
11. Van Acker BA, Von Meyenfeldt MF, Soeters PB: Glutamine as a key ingredient in protein metabolism. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999 Sep 18; 143(38): 1904-1908.
12. Van der Hulst RRWJ, Deutz NEP, Von Meyenfeldt MF, Elbers JMH, Stockburger RW, Soeters PB: Decrease of mucosal glutamine concentration in the nutritionally depleted patient. *Clin Nutr* 1994; 13: 228-233.
13. Ziegler TR, Smith RJ, Byrne TA et cols: Potential role of glutamine supplementation in nutrition support. *Clin Nutrition* 1993, 12 (suppl):82s-90s.
14. Cardona D: La administración de la glutamina y sus dipéptidos en nutrición parenteral. ¿Qué enfermos son candidatos? *Nutr Hosp* 1998; 12:8-20.
15. Vázquez JA, Daniel H y Adibi SA: Dipeptides in parenteral nutrition: from basic science to clinical applications. *Nutrition Clinical Practice* 1993; 8:95-105.
16. tehle P, Mertes N, Puchstein C, et al.: Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. *Lancet* 1989; 1:231-233.
17. Fürst P, Stehle P: The potential use of parenteral dipeptides in clinical nutrition. *Nutrition Clinical Practice* 1993; 8:106-114.
18. Jiang ZM, Cao JD, Zhu Wx y cols.: The impact of alanyl-glutamine on clinical safety ,nitrogen balance, intestinal permeability and clinical outcome In postoperative patients: a randomised, double-blind, controlled study of 120 patients. *J PEN* 1999; 23:S62-S66.
19. Morlion BJ, Stehle P, Wachtler P, Siedhoff HP, Kooeler M, König W, Fürst P, Puchstein C: Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide after major abdominal surgery. *Ann Surgery* 1998; 226: 302-308
20. Tremel H, Kienel B, Weilemann LS, Stehle P, Fürst P: Glutamine dipeptide supplemented TPN maintains intestinal function in critically ill. *Gastroenterology* 1994; 107: 1595-1601.
21. Van Zaanen HCT , Van der Lelie H y Timmer JG: Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy induced toxicity . *Cancer* 1994, 74:2879-2884.
22. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, et al.: Glutamine-supplemented parenteral nutrition improves nitrogen retention and reduces hospital morbidity versus standard parenteral nutrition following bone marrow transplantation: A randomised double-blind trial (Abstract). *Blood (Suppl)* 1991; 78:193a.
23. Schloerb PR y Amare M: Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications. *J PEN* 1993, 17:407-413.
24. Burke Dj, Ajverdy JC, Aoy E, et al.: Glutamine-supplemented total parenteral nutrition improves gut immune function. *Arch Surg* 1989; 124:1396-1399.
25. Calder PC, Yaqoob P: Glutamine and the immune system. *Amino Acids* 1999; 17(3): 227-241.
26. O'Riordain MG, Fearon KCH, Ross P, et al.: Glutamine-supplemented TPN enhances T-lymphocyte response in surgical patients undergoing colorectal resection. *Ann Surg* 1994; 220:212-221.
27. Van der Hulst RRWJ, Von Meyenfeldt MF, Tiesbosch A, Buurman WA, Soeters PB: The effect of glutamine enriched parenteral nutrition on intestinal mucosa immune cells. *JPEN* 1997; 21: 310-315
28. Ziegler TR, Bye R, Persinger RL y cols.: Glutamine enriched parenteral nutrition increases circulating lymphocytes after bone marrow transplantation. *J PEN* 1994; 18:17s (abstract).
29. Hornsby-Lewis L, Shike M, Brown P et al.: L-glutamine supplementation in home total parenteral nutrition patients. Stability, safety and effects on intestinal absorption. *JPEN* 1994; 18:268-273.
30. Klimberg VS, Souba WW, Colson DJ: Prophylactic glutamine protects the intestinal mucosa from radiation injury. *Cancer* 1990; 60:62-68.
31. O'Dwyer ST, Smith RJ, Hwang TS, et al.: Maintenance of small bowel mucosa with glutamine-enriched parenteral nutrition. *J Parenteral Enter Nutr* 1989; 13:579-585.
32. Van der Hulst RRWJ, Van Kreel BK, Von Meyenfeldt MF, et al.: Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet* 1993; 341:1363-1365.
33. Hwang TL, O'Dwyer ST, Smith RJ: Preservation of small bowel mucosa using glutamine enriched parenteral nutrition. *Infus Chemother* 1994; 4:64-67.
34. Neven P: Glutamine parenteral feeding, and intestinal nutrition. *Lancet* 1993; 342:451-452.
35. C. Gómez Candela, A.I. de Cos Blanco y cols.: Soporte nutricional en Transplante de Médula Ósea. *Nutr Hosp* 1997; 12 (5): 263-269.
36. Mc Burney M y cols.: A cost-evaluation of glutamine supplemented parenteral nutrition in adult bone marrow transplant patient. *J Am Diet Assoc* 1994 ,94:1263-1266.
37. Griffiths RD, Jones C, Palmer TEA: Six month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 1997; 13:295-302.
38. Young LS, Bye R y Scheltinga MR: Patients receiving glutamine supplemented intravenous feeding report and improvement in mood. *J PEN* 1993; 17:422-427.
39. Scheltinga MR, Young Ls , Benfell K y cols.: glutamine enriched intravenous feedings attenuate extracellular fluid expansions, after astandar stress. *Am Surg* 1991; 214 :385-393.
40. Ziegler TR: Glutamine supplementation in bone marrow transplantation. *Br J Nutr* 2002 ; 87 Suppl 1:9S-15S
41. Paul R Schloerb and Barry S Skikne: Oral and parenteral glutamine in BMT: a randomised, double-blind study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1999;23:117-122.
42. Coghlin Dickson TM, Wong RM, Offrin RS, Shizuru JA, Johnston LJ, Hu WW, Blume KG, Stockerl-goldstein KE: Effect of oral glutamine supplementation during bone marrow transplantation. *J Parenter Enteral Nutr* 2000 Marz-Apr;24 (2):61-66.
43. Anderson PM, Ramsay NKC, Shu XO et al.: Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 339-344.
44. Frantisek Novak, MD; Daren K. Heyland, MD y cols.: Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002 Vol. 30, No. 9.
45. Murray SM, Pindoria S: Nutrition support for bone marrow transplant patients. *Review* 2002. The Cochrane Library Document, pag. 1-24.