



Original/*Nutrición parenteral*

Uso de la glutamina en la nutrición parenteral total de pacientes sometidos a trasplante de médula ósea

Aura Dulcinea Herrera-Martínez¹, María R. Alhambra Expósito¹, Gregorio Manzano García¹,
María J. Molina Puerta¹, Alfonso Calañas Continente¹, Rodrigo Bahamondes Opazo¹,
Concepción Muñoz Jiménez¹, Rafael Rojas Contreras² y María A. Gálvez Moreno¹

¹UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Reina Sofía. ²UGC Hematología, Hospital Universitario Reina Sofía, España.

Resumen

La glutamina es un aminoácido esencial para la síntesis de nucleótidos y una fuente de energía para la replicación celular, existe evidencia contradictoria respecto a los beneficios de su administración como parte de la nutrición parenteral en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (TMO). Más del 75% de los pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos, presentan durante su evolución complicaciones que comprometen el tracto digestivo, principalmente mucositis, limitando la ingesta oral, de allí la necesidad del uso de nutrición parenteral total (NPT) en estos casos.

Objetivo: Analizar la relación entre uso de glutamina en la NPT de TMO y la evolución de complicaciones agudas como mucositis, EICH e infecciones, así como la estancia hospitalaria y los días de nutrición parenteral total.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron la totalidad de TMO con NPT entre 2007 y 2013 en nuestro hospital. Se analizaron días de hospitalización, días de soporte nutricional, uso de glutamina y complicaciones agudas. Los resultados se analizaron con el programa SPSS 15.0.

Resultados: Se incluyeron 73 pacientes trasplantados, se dividieron en dos grupos según el aporte de glutamina siendo ambos grupos comparables entre sí. La edad media fue de 36,96±12,89 años. El 47,9% de los pacientes estudiados recibió suplemento de glutamina en la NPT. Los pacientes que recibieron glutamina tuvieron una estancia media de 31,49±7,41 días con 14,11±5,87 días de NPT en comparación a los que no recibieron glutamina con 32,16±7,99 y 15,50±7,71 días respectivamente (p=0,71 y 0,39). La duración de la mucositis en los pacientes que recibieron glutamina fue de 12,23±5,66 días comparado con 15,50±7,71 días en los que no recibieron glutamina (p=0,042). Se observaron grados severos de EICH (II, III) en un 20,6% de los pacientes sin glutamina en comparación al 13,7% en los que la recibieron (p=0,636). Del total de los pacientes estudiados, el 13,7% sufrieron complicaciones infecciosas mientras recibían NPT con gluta-

USE OF GLUTAMINE IN TOTAL PARENTERAL NUTRITION OF BONE MARROW TRANSPLANT PATIENTS

Abstract

Glutamine is an essential amino acid for nucleotide synthesis and an important energy resource for cellular division. There is contradictory evidence about its benefits as part of parenteral nutrition. More than 75% of bone marrow transplant patients (BMTP) have, during their evolution, digestive tract complications limiting enteral nutrition, for this reason, sometimes total parenteral nutrition (TPN) is required.

Objective: Our aim was to analyze the relation between the use of glutamine in TPN of BMTP, and the evolution of clinical acute complications as mucositis, graft versus host disease (GVHD) and infections days of stay and days of TPN.

Materials and Methods: observational retrospective study. All BMTP with total parenteral nutrition during the period 2007-2013 were included. We analyzed days of stay, days of nutrition, glutamine use and acute complications. Results were analyzed in SPSS 15.0.

Results: 73 BMTP were divided in two comparable groups depending on glutamine use. The mean age was 36,96 ± 12,89 years. 47,9% of patients received glutamine in TPN. Patients who received glutamine had a mean stay of 31,49±7,41 days with 14,11±5,87 days of TPN compared with the non-glutamine group with 32,16±7,99 and 15,50±7,71 days respectively (p=0,71 y 0,39). Mucositis lasted 12,23±5,66 days in the glutamine group, and 15,50±7,71 days in the non-glutamine group (p=0,042). Severe grades of GVHD (II,III) was observed in 20,6% of the non glutamine group compared with the 13,7% of the other group (p=0,636). In patients with glutamine supplementation, mucositis last 12,23±5,66 days compared with 15,50±7,71 days in the non-glutamine group (p=0,042). 13,7% of all patients suffered infections while

Correspondencia: Aura Dulcinea Herrera-Martínez.
Menéndez Pidal s/n. CP 14006. Córdoba. España.
E-mail: aurita.dhm@gmail.com

Recibido: 24-XI-2014.
Aceptado: 20-XII-2014.

mina, comparado con 16,4% en pacientes que no recibieron (p=0,700).

Conclusiones: En nuestra serie, se observó una reducción estadísticamente significativa en la duración de la mucositis en pacientes que recibieron NPT con glutamina.

(*Nutr Hosp.* 2015;31:1620-1624)

DOI:10.3305/nh.2015.31.4.8410

Palabras clave: *Trasplante de médula ósea. Glutamina. Npt.*

receiving TPN with glutamine compared with 16,4% in patients who did not receive glutamine (p=0,700).

Conclusion: In our group, a statistically significant reduction in the duration of mucositis was observed in patients who received parenteral glutamine.

(*Nutr Hosp.* 2015;31:1620-1624)

DOI:10.3305/nh.2015.31.4.8410

Key words: *Bone marrow transplant. Glutamine. Tpn.*

Introducción

El trasplante de médula ósea (TMO) es un tratamiento utilizado en las neoplasias malignas hematológicas. El régimen de acondicionamiento quimio-radioterápico utilizado en estos pacientes, induce efectos secundarios con un alto estrés metabólico. Así, el estado nutricional del paciente sometido a TMO se ve afectado por varios factores, entre los que destacan la pérdida de integridad del tubo digestivo (mucositis), con la consecuente alteración de la absorción de nutrientes y de la capacidad de ingerir alimentos; y por la aplasia medular, que origina un aumento del riesgo de infecciones. Además de la terapia antineoplásica, la propia enfermedad de base contribuye al estado de desnutrición calórico-proteico, condicionando el deterioro de la calidad de vida, el incremento de las complicaciones y la disminución de la supervivencia.

La glutamina es el aminoácido libre más abundante del torrente sanguíneo, representando una fuente energética fundamental para células con alta tasa de replicación, como los enterocitos y las células del sistema inmune. En la mayoría de los individuos sanos no debe ser suplementado, debido a su producción in vivo en el músculo esquelético, cerebro y pulmones. Sin embargo, en situaciones de alto estrés metabólico, el organismo es incapaz de producir niveles suficientes de glutamina, lo cual conlleva a una disminución en los niveles plasmáticos y tisulares, convirtiéndolo en un aminoácido esencial^{1,2}.

Estas características convierten a la glutamina en un elemento esencial de la nutrición de pacientes sometidos a TMO. Sin embargo, la evidencia existente es controvertida en relación a su uso en pacientes con esta patología.

El objetivo principal de este estudio es analizar la relación entre el uso de nutrición parenteral total (NPT) suplementada con glutamina en pacientes que son sometidos a TMO y la aparición de complicaciones agudas, días de estancia media hospitalaria y días de NPT.

Material y Métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de casos y controles, para lo cual se incluyeron todos los pacientes sometidos a TMO en el Hospital Universitario Reina Sofía entre 2007 y 2013, que habían recibido

NPT. Todos los pacientes tuvieron los mismos criterios para el inicio y finalización de la NPT. Se dividieron en dos grupos, aquellos en los que la NPT había sido suplementada con glutamina a una dosis de 0,1-0,2 g/Kg peso/día; y los que habían recibido NPT no suplementada con glutamina.

Se recogieron variables demográficas (edad y sexo), comorbilidades asociadas, así como datos de exploración física (peso, talla y tensión arterial). También se recogieron fecha del trasplante, patología de base, fecha de inicio de la nutrición parenteral, días de nutrición parenteral y de estancia hospitalaria. Algunas de las complicaciones agudas incluidas en el estudio fueron la presencia de mucositis según la clasificación en cinco grados de la OMS³, grados de enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) según la afectación cutánea, hepática o del tracto gastrointestinal⁴, diabetes corticoidea, enfermedad venooclusiva, toxicidad hepática, infecciones, entre otras.

Para el análisis descriptivo de variables cualitativas se emplearon las frecuencias absolutas y el porcentaje para cada categoría. Las variables cuantitativas se expresaron con su media \pm desviación estándar ($m \pm DE$) y se comprobó la normalidad de las mismas mediante el test de Shapiro-Wilk. Cuando las variables no fueron normales se utilizaron test no paramétricos en función de las características de las mismas. Para la asociación de variables cualitativas se empleó el test de chi cuadrado. Para la comparación de medias se emplearon los test de Student o la U de Mann Whitney en función de si eran variables paramétricas o no. En todo momento se trabajó con significación estadística del 5% y se empleó el programa estadístico SPSS para Windows versión 15.0 (licencia del Hospital Universitario Reina Sofía).

Resultados

Se incluyeron 73 pacientes, 35 (47,9%) en el grupo de glutamina y 38 (52,1%) en el grupo sin glutamina. Las características basales de ambos grupos se muestran en la tabla I, sin que existan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. La edad media de la muestra fue de $36,96 \pm 12,89$ años; el 93,2% de ellos recibieron alotrasplante y 6,80% trasplante autólogo.

Tabla I
Características basales de la muestra en estudio

		Con glutamina en NPT	Sin glutamina en NPT	Significación Estadística (P)
n		35	38	
Sexo	Femenino	42,9%	39,5%	0,771
	Masculino	57,1%	60,5%	
Edad (años)		36,94 ± 12,36	36,97 ± 13,51	0,992
Trasplante (%)	Alotrasplante	91,4	94,7	1,000
	Autotrasplante	8,6	5,3	1,000
Mortalidad (%)		5,7	7,9	0,714
Albúmina (mg/dL)		2,88 ± 0,51	2,41 ± 0,48	0,847
Prealbúmina (mg/dL)		13,71 ± 5,49	19,12 ± 8,75	0,358
Proteínas totales (g/dL)		4,98 ± 0,63	4,57 ± 0,75	0,269

Un 47,9% de los pacientes que recibieron NPT suplementada con glutamina presentaron enfermedad de injerto contra el huésped (EICH), frente a un 52,1% en aquellos que de los que no la recibieron, sin que éstas diferencias sean estadísticamente significativas ($p = 0,83$). En la figura 1 se muestran la prevalencia de EICH en cada grupo dividida por grados, en función de la escala I-IV de afectación cutánea, hepática e intestinal.

En la tabla II se muestran otras complicaciones agudas aparecidas. Los pacientes que recibieron NPT suplementada con glutamina presentaron en menor proporción hemorragia digestiva, bacteriemia, trombosis venosa e infecciones; sin embargo, presentaron más diabetes corticoidea, enfermedad venooclusiva y neumonitis. Sin que estas diferencias sean estadísticamente significativas en ningún caso.

Como se muestra en la tabla III, no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los días de estancia hospitalaria entre ambos grupos ni en cuanto a los días de NPT. Sin embargo, la duración de la mucositis es menor en los pacientes que tienen glutamina en la NPT, siendo este resultado estadísticamente significativo.

Discusión

Diferentes estudios han evaluado la eficacia de la adición de glutamina a las fórmulas de NPT de pacientes sometidos a TMO. Sin embargo, la investigación en nutrición de pacientes hospitalizados suele basarse en estudios con muestras pequeñas y diseños metodológicos con limitaciones, debido a la dificultad de realizar un ensayo clínico en este tipo de pacientes^{5,6}. En algunos estudios, la suplementación con glutamina se ha relacionado con efectos indeseables: mayor mortalidad, estancia más prolongada, aumento del gasto

hospitalario, mucositis oral más grave. En otros, los efectos beneficiosos incluyen reducción de la estancia media y de los costes, del número de infecciones y del tiempo de recuperación de los linfocitos.

En este contexto, realizamos un estudio retrospectivo en nuestro centro para conocer los efectos de la glutamina en pacientes sometidos a TMO. Según nuestros resultados, los pacientes suplementados presentan menor duración de la mucositis, siendo éste resultado estadísticamente significativo. Una reducción en los días de mucositis permite una reintroducción más precoz de la nutrición enteral, lo que se traduciría menor presencia de atrofia de las vellosidades intestinales permitiendo una mejor tolerancia y por consiguiente un menor deterioro del estado nutricional.

A su vez, los pacientes que recibieron glutamina como parte de la NPT, presentaron menos EICH, menor estancia media y menor duración de la NPT; aunque las diferencias no son estadísticamente significativas con respecto a los que no están suplementados.

Se han descrito beneficios de la glutamina en cierto grupo de pacientes, su uso vía parenteral no tiene contraindicaciones absolutas, y no se han reportado complicaciones graves en relación a su uso¹. Sin embargo, en algunas series, se han descrito algunos efectos indeseables relacionados con la gravedad de la mucositis, estancia hospitalaria y duración de tratamiento opioide, por lo que la evidencia es controvertida (7 en 8).

En España, estudios retrospectivos previos publican una disminución en la estancia hospitalaria mayor a siete días⁸; Sin embargo, otras investigaciones de diseño similar, no reflejan diferencias en la estancia hospitalaria en relación al uso de glutamina en NPT², estos resultados son coincidentes con lo observado en nuestra serie.

Otro aspecto muy estudiado en relación al uso de glutamina, ha sido la presencia de infecciones, sugiriendo la posibilidad de la disminución en la tasa de las

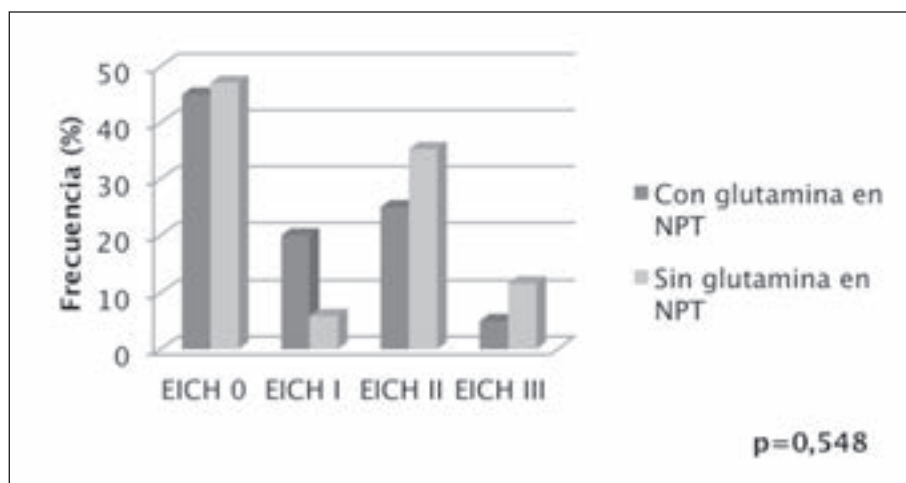


Fig. 1.—Diferencias entre ambos grupos en relación al grado de enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) presentado.

Tabla II
Diferencias entre ambos grupos en relación a complicaciones agudas

	Con glutamina en NPT 35	Sin glutamina en NPT 38	p
Diabetes corticoidea (%)	11,4	7,4	0,608
Enfermedad venooclusiva(%)	11,4	5,3	0,338
Neumonitis(%)	8,6	2,6	0,265
Hemorragia digestiva(%)	0,0	2,6	0,334
Toxicidad Hepática(%)	2,9	2,6	0,953
Bacteremia(%)	14,3	18,4	0,634
Trombosis venosas(%)	8,6	2,6	0,120
Infecciones(%)	28,6	31,6	0,780

Tabla III
Diferencias entre ambos grupos en relación a estancia hospitalaria, días de NPT y días con mucositis

	Con glutamina en NPT 35	Sin glutamina en NPT 38	p
Días de Estancia Hospitalaria	31,49 ± 7,41	32,16 ± 7,99	0,710
Días de NPT	14,11 ± 5,87	15,50 ± 7,71	0,389
Días con Mucositis	12,23 ± 5,66	15,50 ± 7,71	0,042

mismas en pacientes que hayan recibido tratamiento con glutamina. Las guías ESPEN citan estudios que podrían respaldar éste aspecto⁶. En nuestro estudio se observó menor incidencia de infecciones, sin embargo éstos resultados no fueron estadísticamente significativos, éste hallazgo probablemente se encuentre en relación al tamaño muestral.

En conclusión, en esta serie, los pacientes que recibieron glutamina IV presentaron menor duración de la mucositis en comparación a quienes no la recibieron, sin embargo, no se observaron diferencias estadística-

mente significativas en la estancia hospitalaria, duración de la nutrición parenteral, incidencia de infecciones y otras complicaciones agudas en pacientes con trasplante de médula ósea en relación al uso parenteral de glutamina. Sería recomendable realizar estudios prospectivos, con mayor tamaño muestral para confirmar o rechazar estas afirmaciones; probablemente, la investigación en relación a los mecanismos de acción y efectos de la glutamina parenteral podría contribuir a realizar recomendaciones más contundentes sobre su uso en pacientes sometidos a TMO.

Referencias

1. Vanek V. et al. A.S.P.E.N. Position Paper: Parenteral Nutrition Glutamine Supplementation. *Nutrition in Clinical Practice* 2011, 26, 4. p 479-494.
2. Alonso Pérez L et al. Parenteral nutrition supplemented with glutamine in patients undergoing bone marrow transplantation. *Nutr Hosp* 2010;25(1):49-52
3. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol* 1997; 97:855.
4. López-Castaño F, Oñate R, Roldán R, et al. Measurement of secondary mucositis to oncohematologic treatment by means of different scale. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:412-21.
5. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al; A.S.P.E.N. Board of Directors; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33(3):277-316
6. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: surgery. *Clin Nutr* 2009;28(4):378-386
7. Pytlík R, Benes P, Patorkova M, Chocenska E, Gregora E, Prockazka B. Standardised parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 953-961.
8. Oliva García J et al. Eficacia de la glutamina parenteral en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea. *Nutr Hosp* 2012;27(1):205-208
9. Roth EJ, Karner G, Ollenschlager A, Simmel P, Fust, Funovics. Alanyl-glutamine reduces muscle loss of alanine and glutamine in post-operative anaesthetized dogs. *Clin Sci (Lond)* 1988; 75: 641-8.