



Original

Artículo español

La glutamina intravenosa no modifica el recuento leucocitario pero acorta la duración de la mucositis secundaria al trasplante de médula ósea

Intravenous glutamine does not modify leucocyte count but shortens duration of mucositis after bone marrow transplant

María Belén Andrade Hernández¹, Marcela Alejandra Chaug Solórzano¹, Francisco Xavier Andino Rodríguez², Víctor Hugo Sierra Nieto³, Dolores Rodríguez Veintimilla⁴

¹ Licenciada en Nutrición, Dietética y Estética. Carrera de Nutrición, Dietética y Estética Facultad de Ciencias Médicas Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Guayaquil. Ecuador

² Médico, Especialista de Primer Grado en Neurología. Máster En Epidemiología con mención en la atención del VIH/SIDA. Carrera de Nutrición, Dietética y Estética Facultad de Ciencias Médicas Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Guayaquil. Ecuador

³ Economista. Magister en Ciencias Económicas. Docente. Carrera de Nutrición, Dietética y Estética Facultad de Ciencias Médicas Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Guayaquil. Ecuador

⁴ Médico. Departamento de Nutrición Clínica Hospital Oncológico SOLCA Sociedad de Lucha Contra el Cáncer. Guayaquil. Ecuador

Resumen

Justificación: La administración intravenosa de dipéptidos de glutamina (Gln) ha sido propuesta como tratamiento de la mucositis oral secundaria al trasplante de médula ósea (TMO).

Objetivos: Establecer los efectos de la administración intravenosa de Gln sobre la gravedad de la mucositis oral secundaria al TMO.

Diseño del estudio: Retrospectivo, analítico.

Serie de estudio: Se obtuvieron los registros de 25 pacientes (Hombres: 56.0%; Causa del TMO: Leucemias: 64.0%) que desarrollaron mucositis oral (Grados III – IV: 48.0%) después de TMO (Autólogo: 44.0%) en el Hospital “Juan Tanca Marengo” (Guayaquil, Ecuador) entre 2009 – 2017.

Fuente de Gln: Dipeptiven®: 13 gramos de Gln suspendidos en 100 mililitros de una solución al 20% del dipéptido alanina-glutamina (Fresenius-Kabi®, Alemania).

Material y método: Los pacientes tratados recibieron 3 (4.0% de la rama de tratamiento), 5 (20.0%); 6 (12.0%); 7 (48.0%); y 10 (16.0%) dosis del dipéptido hasta la resolución de los síntomas. El impacto de la Gln se estimó de los cambios observados en la gravedad y la duración de la mucositis, el recuento leucocitario, y el peso corporal respecto de otros 25 pacientes que no fueron tratados con Gln (Hombres: 68.0%; Leucemias: 32.0%; Mucositis Grado III – IV: 48.0%; Trasplante autólogo: 68.0%).

Resultados: La Gln intravenosa acortó la duración de la mucositis oral: Tratados: 12.5 ± 5.1 días vs. No Tratados: 21.3 ± 17.8 días (p < 0.05). Adicionalmente, la Gln intravenosa aminoró marginalmente la pérdida de peso observada: Tratados: -4.5 ± 5.5% vs. No Tratados: -7.5 ± 5.7% (p = 0.07).

Conclusiones: La administración intravenosa de Gln reduce la duración de la mucositis oral tras el TMO. El efecto de la Gln pudiera trasladarse hacia una menor pérdida de peso en el paciente aquejado de mucositis.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mabeandrade28@gmail.com (María Belén Andrade Hernández).

Recibido el 24 de diciembre de 2017; aceptado el 3 de enero de 2017.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

PALABRAS CLAVE

mucositis ; glutamina ; trasplante de médula ósea ; quimioterapia ; radioterapia

Abstract

Rationale: Intravenous administration of Glutamine dipeptides (Gln) has been proposed as treatment of oral mucositis following a bone marrow transplant (BMT).

Objective: To establish the effects of intravenous Gln supplementation upon the severity of oral mucositis after BMT. **Study design:** Retrospective, analytical.

Study serie: Records from 25 patients (Males: 56.0%; BMT cause: Leukemia: 64.0%) who developed oral mucositis (Grades III – IV: 48.0%) after BMT (Autologous: 44.0%) at the "Juan Tanca Marengo" Hospital (Guayaquil, Ecuador) between 2009 – 2017.

Glutamine source: Dipeptiven®: 13 grams of Gln suspended in 100 milliliters of a 20% solution of the alanine-glutamine dipeptide (Fresenius-Kabi®, Germany).

Materials and Methods: Gln-treated patients received 3(4.0% of the treatment leg), 5 (20.0%); 6 (12.0%); 7 (48.0%); or 10 (16.0%) doses of the dipeptide until resolution of the symptoms. Impact of Gln was estimated from changes observed in the severity and duration of mucositis, white blood cell counts, and body weight regarding 25 non-Gln treated patients (Males: 68.0%; Leukemias: 32.0%; Autologous graft: 68.0%; Grade III – IV mucositis: 48.0%).

Results: Intravenously-administered Gln shortened duration of oral mucositis: Gln-Treated: 12.5 ± 5.1 days vs. Non-Gln Treated: 21.3 ± 17.8 days ($p < 0.05$). Also, intravenous Gln marginally ameliorated loss of body weight: Gln-Treated $-4.5 \pm 5.5\%$ vs. Non-Gln Treated: $-7.5 \pm 5.7\%$ ($p = 0.07$).

Conclusions: Intravenous Gln administration shortens duration of oral mucositis following BMT. Gln effect might be translated to a lesser weight loss in patients with oral mucositis.

KEYWORDS

mucositis ; glutamine ; bone marrow transplant ; chemotherapy ; radiotherapy

Introducción

La mucositis oral es una complicación frecuente tras el trasplante de médula ósea (TMO) causada muchas veces por la utilización de la quimioterapia y/o la radioterapia como tratamiento ablativo⁽¹⁻²⁾. Esta complicación puede presentarse con una frecuencia del 75%⁽³⁾. Las lesiones que se instalan suelen provocar dolor intenso que obliga al paciente a reducir la ingestión de líquidos y alimentos, lo que lo puede llevar a la desnutrición, y, en casos graves, a la implementación de paquetes de soporte nutricional⁽⁴⁾. La gravedad de la mucositis puede ser tal que haga necesario la interrupción del esquema terapéutico. Asimismo, la aparición de las lesiones en la mucosa conlleva la adopción de nuevas acciones para el alivio de los síntomas⁽⁵⁾. Las formas graves de mucositis pueden incrementar el riesgo de colonización por gérmenes oportunistas como *Candida albicans*⁽⁶⁻⁷⁾.

La L-glutamina es un aminoácido semi-esencial para el organismo en condiciones de estrés⁽⁸⁾. La suplementación parenteral con dipéptidos de glutamina podría ser superior en su efectividad terapéutica a la de los tratamientos convencionales de la mucositis pos-ablación. Diversos estudios han demostrado los beneficios del uso de la L-glutamina en la remisión de las lesiones presentes en la mucosa oral, la disminución de la gravedad de las mismas, y el alivio del dolor⁽⁹⁻¹⁰⁾. También se ha documentado el acortamiento del tiempo de persistencia de las lesiones mucosales tras la suplementación parenteral con dipéptidos de este aminoácido⁽¹¹⁾.

El Hospital "Dr. Juan Tanca Marengo", de la ciudad de Guayaquil (Guayas, Ecuador), se ha especializado en la realización de TMO. El comportamiento de la frecuencia hospitalaria de mucositis oral tras el TMO es similar al reportado con anterioridad^(3,12).

En el hospital se ha pautado la administración parenteral de L-glutamina como tratamiento de la mucositis oral de acuerdo con lo establecido en guías internacionales ⁽¹³⁾. Sin embargo, y hasta el momento en que se escriben estas líneas, no se ha realizado un estudio que compruebe la efectividad local de este tratamiento. Por lo tanto, se condujo la presente investigación a los fines de demostrar los efectos de la suplementación parenteral de L-glutamina sobre la gravedad y la duración de la mucositis secundaria al TMO.

Material y Método

Locación del estudio: Hospital “Dr. Juan Tanca Marengo”, sito en la ciudad de Guayaquil, Provincia del Guayas, República del Ecuador. El Hospital “Dr. Juan Tanca Marengo” está adscrito a la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA) del Ecuador, y cuenta con 117 camas en 5 salas de ingreso y tratamiento. Durante el año 2016 se ejecutaron 5,298 ingresos.

En el hospital se realizan anualmente entre 15 – 27 trasplantes de médula ósea.

Diseño del estudio: Retrospectivo, analítico.

Serie de estudio: La serie de estudio se conformó con los datos demográficos y clínicos de los pacientes que fueron atendidos en el Hospital “Dr. Juan Tanca Marengo” entre los años 2009 – 2017 para la realización de un TMO, y que fueron tratados parenteralmente con dipéptidos de glutamina ante la aparición de una mucositis durante la evolución post-trasplante.

Se excluyeron de la serie de estudio los enfermos con afecciones hepáticas y renales, los pacientes con enfermedades que afecten al sistema inmune (VIH entre ellas), las mujeres embarazadas, las mujeres en período de lactancia, y los sujetos con edades entre 0 – 17 años.

También se excluyeron del estudio aquellos pacientes de los cuales no se pudieron recuperar los valores corrientes de las variables definidas en el diseño experimental del estudio.

De las historias clínicas se recuperaron el sexo (Masculino | Femenino) y la edad (como los años de vida) del paciente, la causa del TMO (Leucemias/Linfomas/Otras), el tipo de trasplante realizado (Alogénico/Autólogo), y el esquema de ablación medular seguido (Radioterapia/Quimioterapia/Ambos).

Diagnóstico y estadiamiento de la mucositis: La mucositis se diagnosticó ante los síntomas referidos por el enfermo (Dolor/Disfagia), y la aparición de eritema y/o ulceración de la lengua, las encías y/o el paladar. La gravedad de la mucositis se valoró según la escala provista por la Organización Mundial de la Salud (OMS): *Grado 0*: Sin evidencias (subjetivas | objetivas) de mucositis; *Grado 1*: Dolor oral con o sin eritemas; *Grado 2*: Eritema y ulceración presentes, pero el paciente puede tragar sólidos sin dificultad; *Grado 3*: Eritema y ulceración que le impiden al enfermo tragar alimentos sólidos; y *Grado 4*: Eritema y ulceración presentes que le impiden al enfermo alimentarse.

Fuente de Gln: Dipeptiven® (Fresenius-Kabi®, Alemania): 13 gramos de Gln suspendidos en 100 mililitros de una solución al 20% del dipéptido alanina-glutamina.

Administración de la Gln: La solución contentiva del dipéptido de Gln se administró en dosis separadas hasta la observación de alivio de los síntomas por vía periférica.

Efectividad de la administración de la Gln: La efectividad de la administración de la Gln se midió de los días de duración, y el cambio en la gravedad, de la mucositis. Igualmente, la efectividad de la Gln se midió de la tasa de uso de analgésicos.

Los días de duración de la mucositis se estimaron como la diferencia (en días) entre el momento de la presentación de la misma, y el del alivio de los síntomas, y la recuperación de la vía oral para la alimentación del enfermo. El cambio en la gravedad de la mucositis se midió de la mejoría en la calificación inicial (previa al tratamiento) de la misma.

Adicionalmente, se evaluó el impacto de la Gln sobre los recuentos leucocitarios absolutos | relativos, y el peso corporal del sujeto. Para ello, se obtuvieron los recuentos leucocitarios obtenidos antes y después de completado la administración de la Gln, junto con el peso corporal del sujeto en estos dos momentos.

La efectividad de la administración de la Gln se midió respecto de otros tantos enfermos tratados mediante los protocolos de analgesia tópica | sistémica seguidos tradicionalmente en la institución.

Procesamiento de los datos y análisis estadístico-matemático de los resultados: Los datos demográficos, clínicos, antropométricos y hematológicos de los pacientes incluidos en la serie de estudio fueron vaciados en los formularios previstos por el diseño experimental, e ingresados en un contenedor digital construido con EXCEL para OFFICE de WINDOWS (Microsoft, Redmon, Virginia, Estados Unidos).

Los datos fueron reducidos hasta estadígrafos de locación (media), dispersión (desviación estándar), y agregación (frecuencias relativas | absolutas, porcentajes), según el tipo de la variable, utilizando para ello el módulo "Análisis de datos" de EXCEL para OFFICE de WINDOWS (Microsoft, Redmon, Virginia, Estados Unidos).

El cambio observado con cada tratamiento (Gln vs. Analgesia local | sistémica) se evaluó separadamente mediante el test t de Student para muestras apareadas ⁽¹⁴⁾. La homogeneidad de los tratamientos se evaluó mediante el test t de Student para muestras independientes, o el test de homogeneidad basado en la distribución ji-cuadrado ⁽¹⁴⁾. Se estableció un nivel $\leq 5.0\%$ para denotar las diferencias como significativas ⁽¹⁴⁾.

Resultados

Se recuperaron los registros clínicos de 230 pacientes trasplantados de médula ósea en el Hospital "Dr. Juan Tanca Marengo" entre 2009 – 2017 (ambos inclusive). De ellos, se seleccionaron 25 que fueron tratados con Gln (10.9% de los trasplantados) y que cumplieron los criterios de inclusión en el estudio. Estos pacientes fueron apareados debidamente con otros 25 que no fueron tratados con Gln.

La Tabla 1 muestra las características demográficas y clínicas de la serie de estudio. Predominaron los hombres sobre las mujeres. La edad promedio fue de 39.6 ± 15.3 años. Prevalcieron los pacientes con edades < 60 años. Las leucemias y los linfomas fueron las entidades que determinaron el TMO. La quimioterapia fue el tratamiento ablativo más frecuentemente empleado. Seis pacientes recibieron tratamiento ablativo combinado. El trasplante autólogo fue el más representado: Gln: 44.0% vs. No Gln: 68.0% ($\Delta = -24.0\%$; $\chi^2 = 2.01$; $p > 0.05$; test de homogeneidad basado en la distribución ji-cuadrado).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en la presente serie de estudio. Para cada característica se muestra el número [y entre corchetes el porcentaje] de pacientes según la rama de tratamiento. En instancias selectas se coloca la media \pm desviación estándar de los valores de la característica.

Característica	Glutamina	No-Glutamina	Todos
Tamaño de la serie	25	25	50
Sexo			
• Masculino	14 [56.0]	17 [68.0]	31 [62.0]
• Femenino	11 [44.0]	8 [32.0]	19 [38.0]
Edad, años	36.0 \pm 15.0	44.0 \pm 15.0	39.6 \pm 15.3
Edad			
• < 60 años	23 [92.0]	24 [96.0]	47 [94.0]
• \geq 60 años	2 [8.0]	1 [4.0]	3 [6.0]
Antecedentes de salud			
• DM	2 [8.0]	1 [4.0]	3 [6.0]
• HTA	1 [4.0]	6 [24.0]	7 [14.0]
• Otras	15 [60.0]	19 [76.0]	34 [78.0]
• Ninguna	9 [36.0]	5 [20.0]	14 [28.0]
Enfermedad primaria			
• Mielomas	8 [32.0]	15 [60.0]	23 [46.0]
• Linfomas	1 [4.0]	2 [8.0]	3 [6.0]
• Leucemias	16 [64.0]	8 [32.0]	24 [48.0]
Ablación medular			
• Quimioterapia	20 [80.0]	24 [96.0]	44 [88.0]
• RT + QT	5 [20.0]	1 [4.0]	6 [12.0]
Tipo de trasplante			
• Alogénico	14 [56.0]	9 [32.0]	23 [46.0]
• Autólogo	11 [44.0]	16 [68.0]	27 [54.0]

Fuente: Registros del estudio.
 Tamaño de la serie: 50.

La Tabla 2 muestra las características antropométricas y bioquímicas de la serie de estudio en el momento del diagnóstico de la mucositis. Los valores de la Talla y el peso corporal fueron independientes de la rama de tratamiento. Los valores promedio del IMC fueron similares de *tratamiento-a-tratamiento* ($\Delta = -0.7$; $p > 0.05$; test t de Student para muestras independientes).

Tabla 2. Características antropométricas y hematológicas de los pacientes incluidos en la presente serie de estudio en el momento del inicio del tratamiento de la mucositis oral. Se colocan la media \pm desviación estándar de los valores de la característica según la rama de tratamiento. También se colocan el número [y entre corchetes el porcentaje] de pacientes con un IMC basal \geq 25 Kg.m⁻².

Característica	Glutamina	No-Glutamina	Todos
Tamaño de la serie	25	25	50
Talla, cm	163.0 \pm 10.0	162.0 \pm 8.0	162.6 \pm 9.2
Peso, Kg	67.2 \pm 10.6	69.3 \pm 15.8	68.3 \pm 13.3
IMC, Kg.m ⁻²	25.5 \pm 4.7	26.2 \pm 4.2	25.8 \pm 4.4
IMC \geq 25.0 Kg.m ⁻²	12 [48.0]	16 [64.0]	28 [56.0]
Leucocitos, células.10 ⁻³	1'062 \pm 1'890	4'479 \pm 9'101	2'770 \pm 6'730
Neutrófilos, células.10 ⁻³	590.4 \pm 1'315.7	3'089.2 \pm 7'040.9	1'839.8 \pm 5'169.3
Linfocitos, células.10 ⁻³	158.8 \pm 468.6	553.6 \pm 958.4	356.2 \pm 772.8
Monocitos, células.10 ⁻³	83.2 \pm 209.9	340.4 \pm 504.5	211.8 \pm 403.9
Mucositis			
• I	3 [12.0]	3 [12.0]	6 [12.0]
• II	10 [40.0]	10 [40.0]	20 [40.0]
• III	10 [40.0]	10 [40.0]	20 [40.0]
• IV	2 [8.0]	2 [8.0]	4 [8.0]

Fuente: Registros del estudio.
 Tamaño de la serie: 50.

Las diferencias numéricas encontradas en la frecuencia del exceso de peso no fueron significativas: IMC \geq 25.0 Kg.m⁻²: *Tratados con Gln*: 48.0% vs. *No Tratados*: 64.0% (Δ = -16.0%; $p > 0.05$; test de homogeneidad basado en la distribución ji-cuadrado).

Los conteos absolutos y relativos de leucocitos fueron menores en los pacientes asignados a la rama de tratamiento con *Gln*. Estas diferencias, sin embargo, no fueron significativas dada la plausibilidad de los datos y la variabilidad biológica encontrada.

La Tabla 2 muestra también la distribución de la mucositis oral tras el TMO según la gravedad y la rama de tratamiento. En ambas ramas prevaleció la mucositis grado III – IV.

Se consumieron 170 dosis de *Gln* en los pacientes tratados. Las dosis de *Gln* se distribuyeron de la manera siguiente: 3 dosis: 1 (4.0% de la rama de tratamiento); 5 dosis: 5 (20.0%); 6 dosis: 3 (12.0%); 7 dosis: 12 (48.0%); y 10 dosis: 4 (16.0%); respectivamente. No se demostró dependencia del número de dosis administradas de *Gln* respecto de la gravedad de la mucositis ($p > 0.05$; datos no mostrados).

La Tabla 3 muestra el impacto de la *Gln* exógena sobre las características de la mucositis oral, los conteos absolutos | relativos de leucocitos, y el peso corporal. El tratamiento con *Gln* resultó en una tasa superior (pero no significativa) de mejoría de la gravedad inicial de la mucositis oral: *Tratados con Gln*: 64.0% vs. *No Tratados*: 48.0% (Δ = +16.0%; $p > 0.05$; test de homogeneidad basado en la distribución ji-cuadrado). El tratamiento con *Gln* también se asoció con una tasa menor (aunque no significativa) de uso de analgésicos: *Tratados con Gln*: 52.0% vs. *No Tratados con Gln*: 76.0% (Δ = -24.0%; $p > 0.05$; test de homogeneidad basado en la distribución ji-cuadrado). Sin embargo, el tratamiento con *Gln* acortó la duración de la mucositis oral: *Tratados con Gln*: 12.5 \pm 5.1 días vs. *No Tratados*: 21.3 \pm 17.8 días (Δ = -8.8; $t = -2.3$; $p < 0.05$). Asimismo, el tratamiento con *Gln* trajo consigo una pérdida de peso (marginamente) menor: *Tratados con Gln*: -3.1 \pm 3.7 Kg vs. *No Tratados*: -5.2 \pm 4.2 Kg (Δ = -2.1; $t = 1.828$; $p = 0.068$).

Tabla 3. Impacto de la administración intravenosa de dipéptidos de Glutamina sobre las características de la mucositis oral después del trasplante de médula ósea, el uso de analgésicos, los conteos absolutos y relativos de leucocitos, y el peso corporal.

Indicador	Glutamina	No-Glutamina	Todos
Tamaño de la serie	25	25	50
Cambio en la gravedad de la mucositis	16 [64.0]	12 [48.0] $\Delta = +16.0$	28 [56.0]
Días de mucositis	12.5 ± 5.1	21.3 ± 17.8 $\Delta = -8.8$ t = -2.3 (p < 0.05)	16.9 ± 13.7
Uso de analgésicos	13 [52.0]	19 [76.0] $\Delta = -24.0$	23
Cambio (absoluto) en el número de leucocitos	4'941.2 ± 4'402.6	1'434.0 ± 11'669.6 $\Delta = +3'507.2$	3187.6 ± 8'906.9
Cambio (absoluto) en el número de neutrófilos	3'382.4 ± 2'488.5	663.2 ± 9'360.3 $\Delta = +2'719.2$	2'022.8 ± 6'916.1
Cambio (absoluto) en el número de linfocitos	448.8 ± 698.1	525.2 ± 1'211.4 $\Delta = -76.4$	487.0 ± 979.3
Cambio (absoluto) en el número de monocitos	722.4 ± 629.3	514.4 ± 951.9 $\Delta = +208.0$	618.4 ± 805.5
Cambio (absoluto) en el peso corporal	-3.1 ± 3.7	-5.2 ± 4.2 $\Delta = -2.1$ t = 1.828 p = 0.07	-4.2 ± 4.1
Cambio (relativo) en el peso corporal	-4.5 ± 5.5	-7.5 ± 5.7 $\Delta = -3.0$ t = 1.868 p = 0.068	-5.9 ± 5.7

Fuente: Registros del estudio.
 Tamaño de la serie: 50.

Si bien aparentemente el tratamiento con *Gln* se tradujo en conteos superiores de las subpoblaciones leucocitarias (con la excepción de los linfocitos), este cambio no tuvo fuerza estadística debido a la variabilidad biológica antes constatada.

Discusión

Este trabajo ha examinado retrospectivamente el impacto de la *Gln* administrada parenteralmente en forma de dipéptidos sobre la gravedad y la duración de la mucositis oral tras el TMO. El efecto más destacado de la *Gln* fue el acortamiento de la duración de la mucositis oral. Otro efecto de menor impacto fue la promoción de una mejoría superior de la gravedad de las lesiones encontradas.

La *Gln* es un aminoácido no esencial abundante en el plasma y los tejidos^(8,15). El contenido de *Gln* suele ser del 2% en los líquidos extracelulares, pero del 60% en el músculo esquelético^(8,15). La *Gln* es utilizada por diversos sistemas biológicos, por lo que se convierte en un aminoácido de carácter semi-esencial en situaciones catabólicas y de estrés^(8,15). La *Gln* provee átomos de C y N a las células en rápido crecimiento y proliferación, como las que recubren la boca, la lengua y las encías^(8,16). La *Gln* es también el sustrato energético de preferencia de las células que intervienen en la respuesta inmune y la reparación y cicatrización tisulares como los linfocitos y los fibroblastos⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Todas estas influencias pueden resultar en un alivio sintomático, por un lado, y la resolución de las lesiones y la restauración de las estructuras epiteliales, por el otro, en los pacientes tratados.

No fue el objetivo primario del presente estudio evaluar el impacto de la *Gln* exógena sobre los conteos absolutos | relativos de células blancas. La idiosincrasia genética determina (en gran parte) la respuesta medular tras el

trasplante ⁽¹⁹⁾. Ello se trasladaría forzosamente a una variabilidad biológica como la constatada en los pacientes estudiados. Si bien el uso de la Gln se asoció con incrementos mayores de los conteos de las subpoblaciones leucocitarias (excepción hecha de los linfocitos), tales cambios no pudieron ser explicados por causas diferentes del comportamiento biológico del indicador *dentro-del-individuo y de-individuo-a-individuo*.

Finalmente, el empleo de la Gln se asoció con una pérdida de peso corporal (marginalmente) menor durante el período de actividad de la mucositis oral. La Gln es el sustrato energético de elección del enterocito ^(16,20), y ejerce funciones inmunomoduladoras a la vez que mantiene la integridad del tejido linfático asociado al intestino (o GALT según la bibliografía anglosajona); lo que previene la translocación bacteriana ^(9,16). Una mayor disponibilidad del sustrato significaría una capacidad absorptiva superior del intestino delgado ⁽²¹⁾. Pero también el alivio sintomático experimentado tras la administración de la Gln podría traducirse en un mejor uso de la vía oral para sostener el estado nutricional del enfermo, y una mayor tolerancia a los alimentos ofrecidos.

Conclusiones

La administración exógena de Gln puede acortar la duración de la mucositis oral tras la realización de un TMO. Otro efecto (aunque menor) de la Gln exógena sería la promoción de una tasa superior de mejoría de las lesiones observadas. Estos efectos podrían trasladarse a un mejor uso de la vía oral para sostener el estado nutricional y una mayor tolerancia a los alimentos servidos.

Agradecimientos

Instituto Oncológico Nacional y la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer.

Dr. Sergio Santana Porbén, por su involucramiento en la redacción de este ensayo.

Todas aquellas personas que nos brindaron su ayuda y apoyo durante este proyecto.

Referencias

1. Ferreiro J, García JL, Barceló R, Rubio I. Quimioterapia: Efectos secundarios. Gaceta Médica Bilbao 2003;100:69-74.
2. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Principios de Medicina interna [de Harrison. Volumen 1. Décimo-octava Edición. México DF: 2012. McGraw-Hill Interamericana. Pp 692.
3. Araújo SNM, Luz MHBA, da Silva GRF, Andrade EMLR, Nunes LCC, Moura RO. Cancer patients with oral mucositis: Challenges for nursing care. Rev Latino-Americana Enfermagem 2015;23:267-74.
4. Ngeow WC, Chai WL, Zain RB. Management of radiation therapy-induced mucositis in head and neck cancer patients. Part I: Clinical significance, pathophysiology and prevention. Oncol Rev 2011;2:102-13.
5. Leung HWC, Chan ALF. Glutamine in alleviation of radiation-induced severe oral mucositis: A meta-analysis. Nutr Cancer 2016;68:734-42.
6. Chaveli B, Bagán JV. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. J Clin Exp Dentistry 2016;8(2), e201-e209.
7. Pabón A, Camacho S. La mucositis oral, una complicación frecuente en pacientes con tratamiento oncológico: Revisión de literatura. Rev Estomatol Salud 2012;20(1):39-44.
8. Santana Porbén S. Metabolismo tisular de los sustratos. En: Nutrición enteral y Parenteral [Editores: Anaya Prado R, Arenas Moya D]. Segunda Edición. Editorial McGraw Hill-Interamericana. Ciudad México: 2014.

9. Chang YH, Yu MS, Wu KH, Hsu MC, Chiou YH, Wu HP; *et al.* Effectiveness of parenteral glutamine on methotrexate-induced oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Nutr Cancer* 2017;69:746-51.
10. Tsujimoto T, Yamamoto Y, Wasa M, Takenaka Y, Nakahara S, Takagi T; *et al.* L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Oncology Reports* 2015;33:33-9.
11. Herrera AD, Alhambra MR, Manzano G, Molina MJ, Calañas A, Bahamondez R; *et al.* Use of glutamine in total parenteral nutrition of bone marrow transplant patients. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2015;31:1620-4.
12. López D. Eficacia de la glutamina como agente protector en la mucositis oral y radiodermatitis inducida por la radioterapia o radio/quimioterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. Universidad de Sevilla. Sevilla [España]: Septiembre del 2015.
13. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F; *et al.* ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition* 2017;36:11-48.
14. Santana Porbén S, Martínez Canalejo H. Manual de Procedimientos Bioestadísticos. Segunda Edición. EAE Editorial Académica Española. ISBN-13: 9783659059629. ISBN-10: 3659059625. Madrid: 2012.
15. Chattopadhyay S, Saha A, Azam M, Mukherjee A, Sur PK. Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: A prospective randomized study. *South Asian J Cancer* 2014;3:8-12.
16. Gil Hernández A. Nuevos nutrientes en nutrición enteral y parenteral. En: Tratado de Nutrición. Segunda Edición. Volumen 4. Editorial Panamericana. Madrid: (2010). pp. 205-232.
17. Marsé P, Pérez J. Glutamina en el paciente estresado. *NutrilInfo* 2013;1-10.
18. Rajendram R, Preedy VR, Patel VB. Glutamine in clinical nutrition. Humana Press. New York: 2015.
19. Yamaguchi N, Suzuki Y, Mahbub MH, Takahashi H, Hase R, Ishimaru Y; *et al.* The different roles of innate immune receptors in inflammation and carcinogenesis between races. *Environm Health Prevent Med* 2017;22(1):70. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12199-017-0678-8>. Fecha de última visita: 13 de Agosto del 2017.
20. Lin M, Zhang B, Yu C, Li J, Zhang L, Sun H; *et al.* L-glutamate supplementation improves small intestinal architecture and enhances the expressions of jejunal mucosa amino acid receptors and transporters in weaning piglets. *Plos One* 2014;9(11):e111950. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111950>. Fecha de última actualización: 14 de Agosto del 2017.
21. Jiang JW, Zheng SS, Xue F, Gao LH, Jiang GP, Xie HY. Enteral feeding of glycyl-glutamine dipeptide improves the structure and absorptive function of the small intestine after allogeneic liver transplantation in rats. *Hepatobil Pancreat Dis Int* 2006;5:199-204.