



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE NUTRICIÓN, DIETÉTICA Y ESTÉTICA**

**TEMA:**

**Efectos de la Glutamina intravenosa® en mucositis oral en pacientes con trasplante de médula ósea del Hospital Dr. Juan Tanca Marengo**

**AUTORAS:**

**Andrade Hernández, María Belén  
Chaug Solórzano, Marcela Alejandra**

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de  
LICENCIADAS EN NUTRICIÓN, DIETÉTICA Y ESTÉTICA**

**TUTOR:**

**Andino Rodríguez, Francisco Xavier  
Guayaquil, Ecuador**

**13 de septiembre del 2017**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE NUTRICIÓN, DIETÉTICA Y ESTÉTICA**

## **CERTIFICACIÓN**

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Andrade Hernández, María Belén y Chaug Solórzano, Marcela Alejandra**, como requerimiento para la obtención del título de **Licenciadas en Nutrición, Dietética Y Estética**

### **TUTOR**

f. \_\_\_\_\_

**Andino Rodríguez, Francisco Xavier**

### **DIRECTOR DE LA CARRERA**

f. \_\_\_\_\_

**Celi Mero, Martha Victoria**

**Guayaquil, a los 13 del mes de septiembre del año 2017**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE NUTRICIÓN, DIETÉTICA Y ESTÉTICA**

### **DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

Nosotras, **Andrade Hernández, María Belén y Chaug Solórzano, Marcela Alejandra**

**DECLARAMOS QUE:**

El Trabajo de Titulación **Efectos de la Glutamina intravenosa® en mucositis oral en pacientes con trasplante de médula ósea del Hospital Dr. Juan Tanca Marengo** previo a la obtención del título de **Licenciada en Nutrición, Dietética Y Estética**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de nuestra total autoría.

En virtud de esta declaración, nos responsabilizamos del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

**Guayaquil, a los 13 del mes de septiembre del año 2017**

#### **LAS AUTORAS**

f. \_\_\_\_\_

**Andrade Hernández, María Belén**

f. \_\_\_\_\_

**Chaug Solórzano, Marcela Alejandra**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE NUTRICIÓN, DIETÉTICA Y ESTÉTICA**

## **AUTORIZACIÓN**

Nosotras, **Andrade Hernández, María Belén y Chaug Solórzano, Marcela Alejandra**

Autorizamos a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Efectos de la Glutamina intravenosa® en mucositis oral en pacientes con trasplante de médula ósea del Hospital Dr. Juan Tanca Marengo**, cuyo contenido, ideas y criterios son de nuestra exclusiva responsabilidad y total autoría.

**Guayaquil, a los 13 del mes de septiembre del año 2017**

## **LAS AUTORAS**

f. \_\_\_\_\_  
**Andrade Hernández, María Belén**

f. \_\_\_\_\_  
**Chaug Solórzano, Marcela Alejandra**

# REPORTE URKUND

D30217176 - TESIS FINAL
Seguro
https://secure.orkund.com/view/29836195-782935-239706#q1bKlVayio7VUSrOTM/LTMtTsXLIWiyMqgFAA==

---

**URKUND**

Documento [TESIS FINAL.docx](#) (D30217176)

Presentado 2017-08-22 21:42 (-05:00)

Presentado por mabeandrade28@gmail.com

Recibido Isabel.grijalva.ucsg@analysis.orkund.com

Mensaje Tesis Andrade-Chaug [Mostrar el mensaje completo](#)

0% de estas 83 páginas, se componen de texto presente en 0 fuentes.

Lista de fuentes Bloques

Categoría	Enlace/nombre de archivo
Fuentes alternativas	
La fuente no se usa	

---

100%
Activo
# 1
Archivos
1 Advertencias.
Reiniciar
Exportar
Compartir

**Archivo de registro Urkund:** Universidad Católica de Guayaquil / Tesis de LLA.pdf

Trabajo de Titulación previo a la obtención del Título de: LICENCIADA EN NUTRICIÓN, DIETÉTICA Y ESTÉTICA

TUTOR:

Andrino Rodríguez, Francisco Xavier Guayaquil, Ecuador (día) de (mes) del (año)

```

INCLUDEPICTURE "http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/99/Logo_UCSG.svg/2000px-Logo_UCSG.svg.png" \* MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE
"http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/99/Logo_UCSG.svg/2000px-Logo_UCSG.svg.png"
\* MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE
"http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/99/Logo_UCSG.svg/2000px-Logo_UCSG.svg.png"
\* MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE
"http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/99/Logo_UCSG.svg/2000px-Logo_UCSG.svg.png"
\* MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE
"http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/99/Logo_UCSG.svg/2000px-Logo_UCSG.svg.png"
\* MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE
"http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/99/Logo_UCSG.svg/2000px-Logo_UCSG.svg.png"
\* MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE
"http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/99/Logo_UCSG.svg/2000px-Logo_UCSG.svg.png"
\* MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE
"http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/99/Logo_UCSG.svg/2000px-Logo_UCSG.svg.png"
\* MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE
    
```

## **AGRADECIMIENTO**

A nuestros docentes, quienes nos han guiado en todo momento. A nuestro tutor el Dr. Francisco Andino por su guía, al Econ. Victor Sierra por su gran ayuda durante esta etapa. Al Instituto Oncológico Nacional Sociedad de lucha contra el cáncer y a la Dra. Dolores Rodríguez por apoyarnos y ayudarnos a llevar a cabo esta investigación. Finalmente a todas aquellas personas que nos brindaron su ayuda y apoyo durante este proceso.

Ma. Belén y Marcela

## DEDICATORIA

A Dios. Todo por Él y para Él.

Ad maiorem Dei gloriam.

A mi madre, por su lucha y motivación diaria que me permiten ser la persona  
que soy.

A mis hermanas de la vida, mis amigas del colegio, por estar siempre  
conmigo.

A mis amigas, Mercy, Melissa, Belén por brindarme su amistad y su apoyo  
incondicional.

Marcela.

## DEDICATORIA

A Dios, por cuidarme, iluminarme y bendecirme cada día, porque todos mis logros van dedicados a Él.

A mi madre Gina, por su apoyo constante durante estos años, su esfuerzo y sacrificio para llegar a este momento, su ejemplo que ha sido mi más grande motivación para ser mejor cada día.

A mi abuela Alexandra, quien me da fuerzas y ánimos cuando quiero rendirme, a mis tíos Gema y David, quienes siempre creyeron en mí y en lo que con esfuerzo podía lograr.

A mi tía Estrella, por enseñarme el amor al estudio, y demostrarme que no importa la edad cuando quieres cumplir tus metas.

A mis padres de corazón, Mónica y Franklin, quienes son un pilar importante e incondicional en mi vida.

A mis amigas, Melissa, Mercy, Marcela y Nicole por su apoyo incondicional, cariño e historias que escribimos juntas.

Ma. Belén.





**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE NUTRICIÓN, DIETÉTICA Y ESTÉTICA**

**TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN**

f. \_\_\_\_\_

**MARTHA VICTORIA CELI MERO**  
DECANO O DIRECTOR DE CARRERA

f. \_\_\_\_\_

**LUDWIG ROBERTO ÁLVAREZ CORDOVA**  
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

f. \_\_\_\_\_

**VICTOR HUGO SIERRA NIETO**  
OPONENTE

# ÍNDICE

Contenido	pág.
Introducción .....	2
1. Planteamiento del problema .....	4
1.1 formulación del problema .....	7
2. Objetivos .....	8
2.1 Objetivo General .....	8
2.2 Objetivos Específicos .....	8
3. Justificación .....	9
4. Marco Teórico .....	11
4.1. Marco Referencial .....	11
4.2. Marco Teórico .....	14
4.2.1. Trasplante de médula ósea .....	14
4.2.1.1. Tipos de TMO .....	15
4.2.2. Radioterapia .....	16
4.2.2.1. Tipos de radiación.....	17
4.2.2.2. Toxicidad de la RT .....	18
4.2.3. Quimioterapia .....	20
4.2.3.1. Antineoplásicos.....	20
4.2.3.2. Toxicidad de la QT.....	21
4.2.4. Mucositis.....	23
4.2.4.1. Epidemiología .....	24

4.2.4.2. Factores de riesgo .....	25
4.2.4.3. Clasificación.....	26
4.2.4.4. Fisiopatología .....	28
4.2.4.5. Características clínicas .....	30
4.2.4.6. Tratamiento.....	31
4.2.5. Glutamina .....	33
4.2.5.1. Mecanismo de acción .....	34
4.2.5.2. Farmacocinética.....	36
4.2.5.3. Indicaciones .....	38
4.2.5.4. Contraindicaciones .....	39
4.2.5.5. Glutamina y estrés .....	40
4.2.5.6. Glutamina y cáncer .....	41
4.2.5.7. Glutamina y sistema inmunológico .....	43
4.3 Marco Conceptual .....	47
4.3.1. Cáncer .....	47
4.3.2. Tipos de cáncer .....	47
4.3.3. Escala de severidad de mucositis oral según la OMS .....	48
4.4 Marco Legal.....	49
4.4.1. Tratados Internacionales .....	49
4.4.2. Constitución de la República del Ecuador .....	50
4.4.3. Ley Orgánica Reformatoria a la Ley Orgánica de Salud.....	51
5. Formulación de la Hipótesis.....	53
6. Identificación y clasificación de variables.....	54

7. Metodología de la Investigación.....	60
7.1. Justificación de la elección del diseño.....	60
7.2. Población y Muestra.....	60
7.2.1. Criterios de inclusión.....	61
7.2.2. Criterios de exclusión.....	61
7.3. Técnicas e instrumentos de recogida de datos .....	61
7.3.1. Técnicas .....	61
7.3.2. Instrumentos .....	62
8. Presentación de resultados.....	63
8.1. Análisis e interpretación de resultados .....	63
9. Conclusiones .....	85
10. Recomendaciones .....	87
11. Presentación de propuesta de intervención.....	88
Referencias.....	91

## ÍNDICE DE TABLAS

Contenido	pág.
Tabla 1. Grados de mucositis según la OMS.....	26
Tabla 2. Grados de mucositis .....	27
Tabla 3. Edad.....	64
Tabla 4. Descripción de variables peso, talla e IMC .....	70
Tabla 5. Radioterapia.....	75
Tabla 6. Quimioterapia.....	76
Tabla 7. Número de dosis .....	77
Tabla 8. Relación entre Glutamina e infección.....	83
Tabla 9. Relación entre Glutamina y analgésicos .....	84

## ÍNDICE DE FIGURAS

Contenido	pág.
Figura 1. Clasificación de la mucositis oral según la OMS. ....	28
Figura 2. Fisiopatología de la mucositis oral.....	30
Figura 3. Principales funciones de la glutamina.....	36
Figura 4. Uso de glutamina en células cancerígenas. ....	42
Figura 5. Funcion y uso de la glutamina en las células inmunes..	45
Figura 6. Sexo.....	63
Figura 7. Antecedentes patológicos personales. .	65
Figura 8. Residencia. ....	66
Figura 9. Escolaridad..	67
Figura 10. Raza. ....	68
Figura 11. Tipo de Dieta. ....	69
Figura 12. Diagnóstico Nutricional..	71
Figura 13. Porcentaje de pérdida de peso. ....	72
Figura 14. Tipo de Cáncer. ....	73
Figura 15. Grado de mucositis.....	74
Figura 16. Relación entre Glutamina y tiempo de recuperación. ....	78
Figura 17. Relación entre Glutamina y glóbulos blancos.....	79
Figura 18. Relación entre Glutamina y linfocitos.....	80
Figura 19. Relación entre Glutamina y neutrófilos. ....	81
Figura 20. Relación entre Glutamina y monocitos. ....	82

## RESUMEN

La glutamina es un aminoácido semi-esencial en condiciones de estrés. Una de sus funciones es disminuir los efectos adversos del tratamiento de quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) en el cáncer. El objetivo del estudio es demostrar los efectos de la suplementación de glutamina en la recuperación de mucositis oral en pacientes con trasplante de médula ósea. El estudio de carácter retrospectivo incluyó 50 pacientes que desarrollaron mucositis oral al ser sometidos a QT y/o RT en el periodo 2009-2017. La muestra se dividió en 2 grupos: grupo GLN (n=25) a los que se les administró la ampolla Dipeptiven (13g de glutamina en solución al 20%) y grupo NO GLN (n=25). Las variables consideradas fueron tiempo de recuperación, función inmunitaria, uso de analgésicos y desarrollo de infecciones. Para el análisis de datos se utilizaron las pruebas U de Mann-Whitney, T-student, y Chi cuadrado. A partir del análisis realizado se pudo determinar que existe una relación significativa entre la administración de glutamina y el tiempo de recuperación de mucositis oral ( $p=,04$ ). A pesar de no existir una asociación entre el recuento de células inmunológicas y la administración del dipéptido, se pudo observar que existió un mayor número de células en el grupo GLN. No existió relación en el uso de analgésicos y el desarrollo de infecciones. En conclusión la suplementación de L-glutamina disminuye el tiempo de recuperación de mucositis oral en los pacientes estudiados.

**Palabras Claves:** MUCOSITIS; GLUTAMINA; TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA; QUIMIOTERAPIA; RADIOTERAPIA; NUTRICIÓN PARENTERAL

## ABSTRACT

Glutamine is a semi-essential amino acid useful under stress conditions. In this case, the main function of glutamine is to decrease the adverse effects of chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT). The aim of the following study is to demonstrate the effects of glutamine supplementation on the recovery of oral mucositis in patients that underwent a bone marrow transplant. The retrospective study included 50 patients who developed oral mucositis when submitted to CT and / or RT in the 2009 to 2017 period. The sample was divided into 2 groups: GLN group (n=25) that were given the Dipeptiven ampoule (13g of glutamine in 20% solution) and NO GLN group (n=25). The variables considered were recovery time, immune system function, use of analgesics and development of infections. From the performed data analysis, it was determined that a significant relationship between the glutamine administration and the recovery time for oral mucositis ( $p=,04$ ). Even if an association between the immunologic cells recount and the dipeptide administration did not exist, it was possible to observe a relevant increase in the amount of cells in the GLN group. The relationship between the use of analgesics and the development of infections was non-existent. To conclude, the supplementation of L-glutamine decreases the recovery time for oral mucositis on the studied group of patients.

**Key Words:** MUCOSITIS; GLUTAMINE; BONE MARROW CELL TRANSPLANT; CHEMOTHERAPY; RADIOTHERAPY; PARENTERAL NUTRITION



## INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las enfermedades con mayor impacto mundial, cuya incidencia ha aumentado drásticamente en los últimos años. Las opciones de tratamiento para esta patología son varias. Las más utilizadas a nivel mundial, son la quimioterapia y la radioterapia, donde se utilizan agentes citotóxicos y altos niveles radiación respectivamente, para atacar a las células malignas y evitar su proliferación. Este tratamiento puede ocasionar efectos adversos, siendo la mucositis oral la complicación más frecuente.

La mucositis oral se presenta en forma de úlceras en la cavidad bucal, las cuales sin el tratamiento oportuno pueden presentar riesgo de infección. Estas lesiones provocan dolor intenso, lo cual obliga al paciente a reducir su ingesta de líquidos y alimentos sólidos lo que puede llevar a un estado de malnutrición. En ciertos casos, si existe severidad en las lesiones, puede ser necesario reducir la dosis de radiación o de citotóxico para evitar el agravamiento de las mismas.

El desarrollo de la mucositis, varía dependiendo de las condiciones fisiopatológicas de cada paciente, el tipo de cáncer y su tratamiento aplicado. López en su tesis doctoral menciona que el 85-100% de pacientes expuestos a quimioterapia o radioterapia, desarrollan mucositis grave de los cuales un 15% requerirán hospitalización (López, 2015, sec. Resumen). Los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea tienen una susceptibilidad mayor al desarrollo de mucositis ya que son expuestos a dosis altas de quimioterapia y radioterapia durante la fase previa al tratamiento.

Un aminoácido importante en el tratamiento de la mucositis oral, es la L-glutamina, el cual en diversos estudios ha demostrado su eficacia en la recuperación de las lesiones presentes, disminuyendo la severidad de las mismas, acortando el tiempo de recuperación y reduciendo el dolor. Esto se da debido a las propiedades que posee este aminoácido, y su función esencial durante el metabolismo catabólico propio del cáncer, ya que las necesidades de L-glutamina se ven aumentadas y la producción endógena no es capaz de abastecer los requerimientos en situaciones de estrés. Su importancia radica

en que este aminoácido es utilizado como fuente de energía por el organismo para la replicación de células del tracto gastrointestinal y del sistema inmune.

La radioterapia y quimioterapia aumentan el nivel de estrés en el organismo, lo cual enfatiza el déficit relativo de L-glutamina, por lo que es necesario la suplementación de la misma. Diversos estudios de casos y controles, sugieren que la suplementación oral o intravenosa de este aminoácido mejora el pronóstico de la mucositis, mejorando el estado nutricional y el sistema inmune del paciente.

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El término cáncer se lo define como una enfermedad crónica y compleja, la cual se caracteriza por la generación anómala de células malignas y su expansión rápida a diferentes órganos y tejidos. La Organización Mundial de la Salud indica que esta patología es una de las principales causas de mortalidad en el mundo, registrándose en el 2015 como la segunda causa de muerte provocando 8,8 millones de defunciones (Organización Mundial de la Salud, 2017). Según el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos más del 60% de los nuevos casos de cáncer en el mundo tienen lugar en África, Asia, Sudamérica y Centroamérica (National Cancer Institute, s. f.-a).

La Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador señala que en el año 2008 en la ciudad de Guayaquil se diagnosticaron 2.944 casos de cáncer. Desde el año 2005, se creó la Unidad de Trasplante de Médula Ósea (UTMO), desde entonces en UTMO se han realizado 232 trasplantes en pacientes con cáncer hematológico. En el año 2012 el número de defunciones por cáncer, en la institución mencionada, fue de 1.837 casos (Web del Registro de Tumores SOLCA, 2012).

Estadísticas muestran que la mucositis oral aparece entre un 40-76% en pacientes que son sometidos a quimioterapia, 75% en trasplante de médula ósea, pudiendo llegar al 90% en aquellos pacientes que reciben tratamiento de radioterapia en la cabeza y en el cuello. Estos porcentajes aumentan cuando existe una combinación de ambos tratamientos (Araújo et al., 2015, sec. 1).

Una de las complicaciones más comunes en pacientes con esta patología es la malnutrición, que afecta a los mismos entre un 40-80%, la cual va a estar relacionada con un sistema inmune deprimido y una alteración en la respuesta inflamatoria (Pérez, Reyes, Asbun, & Arteaga, 2015, p. 1677). Según las guías de la Sociedad Europea de Nutrición parenteral y enteral (ESPEN, por sus siglas en inglés) en el año 2016, la malnutrición, el balance negativo de energía y la pérdida de músculo esquelético observado en los

pacientes con cáncer, está dado debido a la combinación del reducido consumo de alimentos y trastornos metabólicos (ej. elevado gasto metabólico, resistencia a la insulina, lipólisis, y proteólisis que agrava la pérdida de peso provocado por la inflamación sistémica y factores catabólicos) que pueden ser producidos por el huésped o derivados del tumor (Arends et al., 2017, p. 7). El éxito en el tratamiento contra el cáncer depende de mantener un buen sistema inmune y usar terapias inmunológicas para restablecer la respuesta inmune contra el tumor. El uso de radioterapia y quimioterapia inducen al organismo a inmunosupresión y al desarrollo de procesos inflamatorios como la mucositis.

La cavidad oral es muy susceptible a los efectos tóxicos directos e indirectos de la quimioterapia y de la radiación ionizante (National Cancer Institute, s. f.-b). La mucositis es una de las complicaciones más comunes de la terapia contra el cáncer, se caracteriza por ser una inflamación dolorosa y ulceración de la mucosa oral; en su fisiopatología se incluye daño directo al ADN causado por la radiación, la producción de especies reactivas de oxígeno y el crecimiento de bacterias en las lesiones ulcerosas (Vidal, Calleja, Ballesteros, & Cano, 2013, p. 424). Dichos pacientes presentan un mayor riesgo de malnutrición por disminución de la ingesta alimentaria. Numerosos factores de riesgo han sido reportados debido a su influencia en la frecuencia y severidad en la aparición de mucositis; muchos de ellos relacionados a los pacientes como el tipo de tumor, edad, salud bucal, estado y condición nutricional del paciente y el correcto funcionamiento de las funciones hepáticas y renales (Chaveli & Bagán, 2016, p. 202). En un estudio realizado, Oliva et al. (2012) Mencionan que la suplementación de L-Glutamina en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea se asocia a una menor estancia hospitalaria y a un menor desarrollo y gravedad de mucositis oral siendo beneficioso para los pacientes (p. 208). Investigadores destacan que pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben quimioterapia o radioterapia, desarrollan mucositis con más facilidad (Tsujimoto et al., 2015, p. 34). Yaroom et al (2013), mencionan en su investigación que la suplementación de glutamina, ayuda a la recuperación del daño a la mucosa oral causado por las especies reactivas de oxígeno (p. 2).

La glutamina es el aminoácido libre más abundante en el plasma y tejidos (Marsé & Pérez, 2013, p. 3). Es un aminoácido semi-esencial en situaciones de estrés como en cáncer o traumas, juega un papel muy importante para la replicación de células inmunes y del tracto gastrointestinal. Tsujimoto et al. (2015) mencionan en su investigación, que pacientes oncológicos que reciben tratamiento citotóxico desarrollan deficiencia de glutamina (p. 33). Existen investigaciones en las que se ha comprobado que la vía de administración más adecuada es la intravenosa.

## 1.1 Formulación del Problema

Ante el problema expuesto, se presenta la siguiente interrogante:

¿Qué efectos produce la administración de glutamina intravenosa en la recuperación de mucositis oral en pacientes con trasplante de médula ósea?

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo General**

Determinar los efectos de la administración intravenosa de L-glutamina y su impacto en la recuperación de mucositis oral en pacientes con trasplante de médula ósea.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Caracterizar a los pacientes del estudio en función a los parámetros biológicos, clínicos y socioeconómicos.

Comparar la efectividad de la aplicación de L-glutamina en el tiempo de recuperación de la mucositis oral en pacientes que recibieron el aminoácido a diferencia del grupo a los que no se les administró.

Comparar el recuento de células inmunitarias en el grupo de administración de L-glutamina con el grupo que no recibió dicha aplicación.

Comparar el uso de analgésicos y el desarrollo de infección en pacientes que recibieron suplementación con L-glutamina con los que no fueron suplementados con el aminoácido.

### 3. JUSTIFICACIÓN

En el Ecuador el diagnóstico de tumores malignos se ha incrementado, obligando al equipo médico multidisciplinario a la búsqueda de nuevos tratamientos para mejorar la calidad de vida del paciente disminuyendo las complicaciones propias del tratamiento citotóxico utilizado en este tipo de patologías.

En patologías de gran impacto y severidad como el cáncer, la situación hipercatabólica en la que se encuentran este tipo de pacientes provoca grandes cambios en el organismo, originando una deficiencia en la producción de ciertos aminoácidos como la L-glutamina, convirtiéndose en un aminoácido esencial. Estos cambios no solo empeoran la fisiopatología de la enfermedad sino que complican el estado nutricional del paciente disminuyendo su tolerancia y respuesta al tratamiento. De ahí que la intervención nutricional de un profesional especializado es de suma importancia para prevenir o contrarrestar alguna complicación.

Diversos estudios han demostrado que las afecciones del tracto digestivo representan uno de los efectos secundarios del tratamiento oncológico. Según las guías ESPEN del 2016, los pacientes que desarrollan mucositis oral o esofágica debido a los altos niveles de radiación, tienen un riesgo elevado de disminuir el consumo de alimentos provocando una pérdida de peso en aproximadamente 80% de los pacientes, reducir su tolerancia al tratamiento por lo que aumentan las interrupciones del mismo.

Varios estudios clínicos han sugerido que la administración parenteral o enteral de glutamina suplementada en pacientes con patologías críticas puede mejorar el balance nitrogenado, aumentar el nivel de proteínas y fortalecer la función inmune, por lo que disminuiría el riesgo de infección, la permanencia hospitalaria y la mortalidad.

Marc P. McRae (2017) en su meta-análisis concluye que una suplementación parenteral o enteral de glutamina en una dosis de 0.3 a 0.45 g/kg/día puede proveer una significativa reducción en la incidencia de complicaciones infecciosas, así como disminuir la estancia hospitalaria en un



rango de 0.19 a 4.73 días y disminuir notablemente la mortalidad de los pacientes (p. 577). En su estudio Stehle P., et al, demostró que la suplementación parenteral de dipéptidos de glutamina está asociada con una menor estadía del paciente en la unidad de cuidado intensivo (UCI), así como periodos cortos de ventilación mecánica (p. 80).

En el aspecto económico, la suplementación de dipéptidos de glutamina disminuye el costo de cuidados hospitalarios, debido a que por sus características funcionales reducen las infecciones hospitalarias que alargan la estancia del paciente e incrementan el costo del tratamiento. Se ha observado que el costo adicional que conlleva la suplementación de glutamina es compensado por el ahorro de costos en cuidados hospitalarios (McRae, 2017, p. 582). Varios estudios han demostrado que la glutamina tiene efectos positivos en las heridas de la mucosa oral, del esófago e intestino producidas por quimio y radio terapias, disminuyendo las lesiones y la necesidad de medicaciones para el dolor y un soporte nutricional (Yuce et al., 2016, p. 4).

Según la directora del departamento de Nutrición y Dietética del Hospital Dr. Juan Tanca Marengo de Guayaquil, la administración parenteral del L-glutamina en pacientes que desarrollan mucositis se realiza por lo establecido en guías de nutrición clínica internacionales, sin embargo a nivel intrahospitalario no se ha realizado un estudio que compruebe la efectividad del tratamiento. (Rodríguez, 2017) Por lo tanto, el propósito de esta investigación es demostrar los efectos de suplementación parenteral de L-Glutamina en los pacientes con trasplante de médula ósea que desarrollaron mucositis a causa del tratamiento oncológico.

La Universidad Católica de Santiago de Guayaquil y su Facultad de Ciencias Médicas, tienen como misión promover y consolidar una cultura de investigación científica. Por este motivo, el estudio a realizar es de gran interés ya que se ajusta a la línea de investigación de soporte nutricional-dietético en pacientes críticos/patologías complejas, la cual se basa en los lineamientos y disposiciones de la universidad y el Plan Nacional para el Buen Vivir.

## 4. MARCO TEÓRICO

### 4.1. Marco Referencial

Chang et al (2017) realizaron un estudio retrospectivo e pacientes pediátricos (menores de 18 años) diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda y tratados con altas dosis de metotrexato; cuyo objetivo era determinar la efectividad de la administración parenteral de glutamina en la disminución de la incidencia y severidad de mucositis oral. Se dividió la muestra en dos grupos: 24 pacientes conformaban el grupo glutamina a los cuales se les administró Dipeptiven (dipeptido Alanil-glutamina), y 72 pacientes que no recibieron la administración conformaban el grupo control. La presencia y severidad de mucositis oral fue valorada según la escala de la Organización Mundial de la Salud. La incidencia de mucositis fue significativamente menor en el grupo glutamina que en el grupo control (3.8% vs 17.6%;  $P=0.004$ ). No se evidenció la presencia de mucositis grave o severa (grado III y IV) en el grupo al que se le administró el dipéptido. A partir de estos resultados se sugirió que la administración parenteral de glutamina puede reducir la incidencia y severidad de la mucositis oral en pacientes oncológicos tratados con altas dosis de metotrexato (p. 3).

En España, en el Hospital Universitario Reina Sofía, se realizó un estudio observacional de carácter retrospectivo durante el periodo 2007-2013 para analizar la relación entre la suplementación de Glutamina en nutrición parenteral total (NPT) y desarrollo de mucositis. Se incluyeron 73 pacientes que fueron sometidos a trasplante de médula ósea (TMO) que tuvieron NPT, éstos fueron divididos en dos grupos, un grupo con NPT más suplementación de L-Glutamina (0,1-0,2g/kg peso/día) y aquellos que solo recibieron NPT sin suplementación alguna. El desarrollo de mucositis fue medido a través de la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS). A partir del análisis realizado se determina que no existen diferencias significativas en cuanto los días de hospitalización entre ambos grupos, sin embargo, se observa menor tiempo de recuperación de mucositis en los pacientes suplementados con L-Glutamina (Herrera et al., 2015, pp. 1620-1622).

Oliva et al, realizaron un estudio en el año 2012 en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria en Tenerife-España, con el objetivo de valorar el efecto de la nutrición parenteral con glutamina en el desarrollo de mucositis y la estancia hospitalaria de pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea. El estudio retrospectivo realizado entre el año 2006-2009 contó con 26 pacientes divididos en grupos de casos y controles. Los pacientes del grupo casos fueron suplementados con Dipeptiven 100ml, 20g (L-Alanil-L-Glutamina) en las fórmulas de NPT de los pacientes. Estadísticamente el grupo casos obtuvo una significancia menor de mucositis y de estancia hospitalaria. Por lo que concluyen que la administración de Glutamina puede ser beneficiosa en este tipo de pacientes (pp. 205-208).

En el año 2013 se realizó un estudio retrospectivo del periodo 2008-2010, donde se evalúa la efectividad de la L-glutamina para la prevención de la mucositis oral y mejoramiento del estado nutricional en pacientes oncológicos que reciben radioterapia. En el estudio intervinieron 117 pacientes los cuales fueron clasificados en 3 grupos cohorte dependiendo del momento de la administración de glutamina (tratamiento temprano y tratamiento retardado) y el resto de pacientes conformaron el grupo control. Se suplementó 30g de glutamina oral a la mayoría de los pacientes. Los resultados mostraron que el 90,4% de los pacientes desarrolló mucositis oral, siendo la mayoría de casos grado 3 según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, sin embargo aquellos pacientes que fueron suplementados con glutamina desarrollaron dicha complicación en un porcentaje menor al grupo control en donde el 100% de sus pacientes padeció de mucositis. La severidad fue menor en el grupo de tratamiento temprano, y en cuanto a la pérdida de peso se pudo observar que el grupo de tratamiento retardado y el grupo control tuvieron una pérdida de peso mayor que el grupo de tratamiento temprano. Es por esto que los autores señalan que el uso de glutamina, ayuda a la reducción de la severidad de mucositis oral, previene la pérdida de peso y disminuye la necesidad de soporte nutricional (Vidal et al., 2013, p. 425).

En Japón, en el año 2014, Tsujimoto et al llevaron a cabo un estudio clínico sobre la suplementación de glutamina en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron tratamiento de radio-quimioterapia. El estudio de carácter prospectivo, incluyó a 40 pacientes los cuales fueron divididos en grupo de casos (grupo G) y controles (Grupo P). Los pacientes del grupo G, ingirieron por vía oral, 10g de Glutamina 3 veces al día. De los resultados obtenidos se puede mencionar que al inicio del estudio todos los pacientes contaban con una mucosa saludable, y durante el mismo, el 100% desarrolló mucositis oral; el tiempo de duración en el grupo G fue aproximadamente de 2 semanas, mientras que en el grupo P fue de 4-5 semanas; la utilización de analgésicos fue mayor en el grupo P. En conclusión, los autores afirman que la suplementación de glutamina disminuye significativamente la severidad de la mucositis en la cavidad oral, faríngea y laríngea ocasionada por la radio-quimioterapia (pp. 33-35).

Murray et al. (2017) en su meta análisis sobre soporte nutricional en pacientes con trasplante de médula ósea, publicado en el año 2017, cuyo objetivo era determinar la eficacia del soporte enteral o parenteral en pacientes con trasplante de médula ósea a través de la revisión de veintinueve estudios basados en el tema, publicados en el período 2000-2006 en bases de datos como Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE and CINAHL. Los autores concluyeron que los beneficios de la nutrición parenteral con glutamina comparados con la nutrición parenteral estándar en la reducción de los días de hospitalización no eran significativos pero si existía una disminución en la incidencia de resultados positivos en exámenes de cultivos para determinar infección (p. 2).

En el año 2010 se publicó un estudio retrospectivo de carácter observacional acerca de la nutrición parenteral suplementada con glutamina en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea. La muestra consistía en 68 pacientes adultos sometidos a nutrición parenteral por presencia de mucositis, de los cuales a 40 se les administró L-glutamina y 28 recibieron una solución parenteral estándar. Como resultados se obtuvieron que no existe diferencia significativa en la utilización de antibióticos y la duración en la estancia hospitalaria en ambos grupos (Pérez et al., 2010, sec. 3).

## **4.2. Marco Teórico**

La organización Mundial de la Salud (OMS) define al cáncer como un grupo de enfermedades que pueden presentarse en cualquier parte del organismo. Esta patología se caracteriza por la rápida multiplicación de células anormales, las cuales pueden extenderse a diversos órganos originando un proceso conocido como metástasis (Organización Mundial de la Salud, 2017).

Una de las complicaciones comunes en esta patología es la malnutrición, la cual puede ocasionar distintas complicaciones. Esto puede darse por distintas causas entre las que destacan la toxicidad de los tratamientos lo que conlleva una disminución de la ingesta alimentaria. Tomando en cuenta las altas necesidades calóricas que conlleva esta enfermedad, la baja ingesta de nutrientes conlleva a una pérdida de las reservas corporales (Alonso et al., 2014, p. 260).

### **4.2.1. Trasplante De Médula Ósea**

El trasplante de médula ósea (TMO) es un tratamiento utilizado para la curación de distintos trastornos congénitos o adquiridos que afectan a las células hematopoyéticas, esto incluye también a trastornos en el sistema inmune y desórdenes metabólicos. En la década de los 50 se comenzó a realizar trasplantes en pacientes diagnosticados con leucemia y anemia aplásica, posteriormente se realizaron más descubrimientos acerca del sistema de histocompatibilidad (HLA) por lo que la técnica fue mejorando y su campo de aplicación aumentó (Cárdenas, 2000, p. 68; Chabner, Lynch, & Longo, 2015, p. 337; Passweg et al., 2016, sec. Introducción).

La aplicación de altas dosis de quimioterapia en los pacientes oncológicos, tiene como finalidad la eliminación de células tumorales, sin embargo, también ejercen acción en los tejidos sanos pudiendo causar depleción de la médula ósea, por lo que es necesario la utilización de TMO para que exista una re infusión de células progenitoras que reactiven las funciones hematopoyéticas del paciente, ya que estas poseen la capacidad

de auto renovarse y diferenciarse en los diferentes linajes de células hematopoyéticas (Duarte, 2012, pp. 165-166).

#### **4.2.1.1. Tipos De TMO**

##### ***Autólogo***

Este procedimiento fue descubierto y puesto en práctica por primera vez en el año 1997 (Passweg et al., 2016, sec. Resultados). Se refiere a la utilización de la médula ósea propia del paciente, en este procedimiento se puede utilizar tanto las células hematopoyéticas de la médula ósea por medio de punción de las crestas ilíacas, esternón, o de sangre periférica, obtenidas por estimulación medular con quimioterapia y/o factores de crecimiento; sin embargo una de las complicaciones de este método es que la médula ósea utilizada para infundir al paciente puede contener células tumorales. El procedimiento cuenta con 4 etapas, la primera es la fase de estimulación con quimioterapia o factores de crecimiento, seguido por la extracción por medio de aféresis y crioconservación de las células, la tercera fase es la preparación del paciente y finalmente la fase de recuperación hematopoyética en donde se brinda al paciente soporte nutricional, transfusional y cuidados antibióticos (Cárdenas, 2000, p. 71; Duarte, 2012, pp. 165-166).

##### ***Alogénico***

Es el trasplante de células madre hematopoyéticas de un donante histocompatible; este tipo de trasplante le brinda al receptor un potente efecto de células inmunitarias contra las células tumorales. El procedimiento de extracción se realiza por medio de punción en las crestas ilíacas del donante, una vez extraída, se almacena en bolsas de transfusión sanguíneas las cuales son aplicadas al receptor por vía intravenosa. Entre las complicaciones que pueden aparecer postrasplante se encuentra la pancitopenia, mucositis, cardiotoxicidad, urotoxicidad entre otras (Cárdenas, 2000, pp. 69-70; Chabner et al., 2015, p. 337).

Histocompatibilidad: la compatibilidad entre donantes-receptores se determina por medio de un exámen de sangre o saliva, en el cual se estudia

los antígenos leucocitarios humanos (HLA) que son proteínas encontradas en la superficie de todas las células. Existen diversos antígenos en el sistema HLA entre los cuales se encuentran A, B, C, D y DR, en el exámen se examinan 10 antígenos ya que se hereda 1 por cada padre. Para que exista una compatibilidad exitosa entre hermanos deben de existir similitud en 6 antígenos mínimo, sin embargo para un donante no emparentado al receptor deben de coincidir 9.

### ***Sinérgico***

Este procedimiento es muy poco aplicado en la práctica clínica ya que consiste en el trasplante de médula ósea procedente de un hermano gemelo idéntico. Sin embargo una de las desventajas de este tipo de TMO es que tiene mayor riesgo de recidivas de la enfermedad, debido a que las células trasplantadas son idénticas.

#### **4.2.2. Radioterapia**

La radioterapia (RT) es uno de los tratamientos utilizados en diversos tipos de cáncer, siendo los rayos X y los gamma los más utilizados.

Son ondas electromagnéticas que no tienen partículas y que, cuando son absorbidas, originan la expulsión de un electrón de una órbita; este último fenómeno recibe el nombre de ionización. Los rayos X son generados por aceleradores lineales y los gamma por la desintegración de los núcleos atómicos de isotopos radiactivos como el cobalto y el radio. Estas ondas se comportan biológicamente como paquetes de energía y reciben el nombre de fotones. (Longo et al., 2012, p. 961)

Esta forma de tratamiento afecta a los tejidos adyacentes, ya que causa daños en el ADN y generación de radicales libres a partir del agua celular, lo que puede lesionar membranas, proteínas y orgánulos celulares, además produce alteraciones en el sistema inmune, lo cual se traduce en una

respuesta ineficiente contra el ataque de radicales libres. La selectividad de la radiación por las células cancerígenas se debe al defecto de las mismas para reparar su ADN con daño subletal y otros trastornos. El daño causado por la radiación depende del oxígeno, es decir que las células hipóxicas son más resistentes al igual que las que se encuentran en fase inactiva. A diferencia del uso de quimioterapia (QT) como tratamiento, en la RT no se observa neutropenia, factor que predispone el daño en la mucosa oral (Longo et al., 2012, p. 691; Ngeow, Chai, & Zain, 2011, p. 103).

El volumen de tránsito es la cantidad de tejido que la radiación atraviesa hasta llegar al sitio donde se encuentran las células cancerígenas. Las dosis máximas que se aplican suelen ser las causantes de las complicaciones en los tejidos que conforman el volumen de tránsito. Existen ciertos tejidos que son más resistentes a los efectos de la RT que otros, uno de los más radio resistentes es el tejido óseo, de igual manera, aquellos tejidos que cuentan con una renovación celular reducida, como el corazón, músculo estriado y nervios; en estos tejidos el componente más sensible es el endotelio vascular. A diferencia de los testículos, ovarios y médula ósea que muestran una alta sensibilidad, tejidos como el hematopoyético y la mucosa del tracto gastrointestinal tienen la misma característica que los anteriores, ya que por su propia homeostasis cuentan con una renovación celular mayor haciéndolos más sensibles a la RT. La radiación se cuantifica en relación a la cantidad que es absorbida por el organismo. La dosis de radiación absorbida (rad, por sus siglas en inglés) es definida como 100 ergio de energía por gramo de tejido. La unidad internacional que corresponde al rad es el Gray (GY), siendo 1 Gy equivalente a 100 rad. Generalmente la RT es aplicada 1 vez al día, 5 días a la semana considerando fracciones de 150-200 Gy (Longo et al., 2012, p. 961).

#### **4.2.2.1. Tipos De Radiación**

La radiación como tratamiento terapéutico se aplica de 3 formas:

##### ***Teleterapia***



Esta es la variante más común de aplicación. Los haces de radiación se generan a distancia y tratan de actuar sobre el tumor. Esta se puede usar en conjunto con quimioterapia para el mejoramiento de neoplasias circunscritas y controlar el sitio primario del trastorno. Se utilizan protectores de plomo para evitar la exposición de tejidos sanos a la radiación, generalmente se aplica desde ángulos distintos. Este tipo de RT es utilizado con frecuencia en cáncer de mama, enfermedad de Hodgkin, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata y aquellos que afectan al aparato genital femenino.

### ***Braquiterapia***

En esta variante, se utilizan implantes de radiación sellados directamente en el tejido tumoral o cerca del mismo para que así, se emita radiación al área requerida. Después de un lapso de tiempo estimado se retira el implante. Esta técnica es utilizada para el tratamiento de cáncer cervicouterino y tumores encefálicos. Sin embargo puede presentar dificultades al dejar muy expuesto el tejido sano.

### ***Radioterapia Generalizada***

Se introducen radioisótopos dirigidos al sitio donde se encuentra la neoplasia. Esta variante se caracteriza por la aplicación de radioisótopos con efectos terapéuticos como el yodo-131, estroncio-89, samario-153 que pueden ayudar a combatir el cáncer (Longo et al., 2012, p. 692).

#### **4.2.2.2. Toxicidad De La RT**

La toxicidad producida por la RT es un fenómeno continuo, el cual inicia cuando se aplica radiación y se prolonga durante todo el tiempo de tratamiento, su expresión clínica dependen de diversos factores, se debe de tomar en cuenta que la expresión de la toxicidad dependerá del periodo de renovación del tejido dañado (lento o rápido, tardío o agudo) (Montero et al., 2005, p. 42).

Albers-Schönberg En el año 1903, comprobó mediante investigaciones que la RT podía provocar cambios en los tejidos en los que se aplicaba el

tratamiento (Vives, López, & Jané, 2017, p. 27). Los efectos secundarios que puede causar la aplicación de RT dependen del volumen de tejido afectado, fraccionamiento de la dosis, área en la que se aplicó la radiación, tiempo de exposición, ritmo de renovación celular de dicho tejido y de la susceptibilidad del paciente. Entre los efectos secundarios más comunes se encuentran fatiga, anorexia, náuseas, vómitos y reacciones inflamatorias. Existen efectos agudos, la más observada es la mucositis, eritema cutáneo que puede cursar con ulceración en casos graves, efectos sobre la médula ósea, los cuales disminuyen su gravedad cuando el tratamiento es disminuido o interrumpido (Longo et al., 2012, p. 692; López, 2015, pp. 36-37).

Sin embargo existen también complicaciones a largo plazo, que cuentan con una gravedad mayor. Los cambios inflamatorios que se desarrollan durante el tratamiento oncológico causa inicialmente pérdida de elasticidad de los tejidos; según el tejido que se vea afectado podemos encontrar hipoplasia, sequedad, ulceración, fibrosis y necrosis de tejido (Montero et al., 2005, p. 42).

En pacientes que reciben radiación constante en el área de cabeza y cuello, puede llegar a desarrollar problemas en la glándula tiroides, lesiones preexistentes en la retina o presencia de cataratas puede evolucionar a ceguera total, puede causar atrofia e las glándulas salivales disminuyendo o suprimiendo la secreción de saliva, esto se verá condicionado por la dosis de radiación recibida, con dosis menores a 50Gy la glándula puede recuperarse cuando cese el tratamiento, sin embargo si se reciben dosis mayores a 60Gy el daño en el tejido será permanente; esto se ve traducido en el desarrollo de xerostomía a nivel de la mucosa bucal lo cual va a estar seguido del desarrollo de mucositis oral, esto puede ocasionar deficiencias en la dentadura y desarrollo de caries dentales que pueden perdurar por años aún después del término del tratamiento, además durante las primeras sesiones de RT los dientes pueden adquirir una coloración oscura. Puede desarrollarse también afectaciones en el olfato y el gusto por atrofia de las papilas gustativas. Se observa que en pacientes que han recibido radiación en el área del mediastino, el riesgo de padecer infarto de miocardio se incrementa tres veces. Otros efectos a largo plazo son pericarditis constrictiva, enteritis por radiación,

estenosis de vísceras huecas, fibrosis pulmonar y sección medular (Chattopadhyay, Saha, Azam, Mukherjee, & Sur, 2014, sec. Introducción; Longo et al., 2012, p. 692; López, 2015, pp. 30-40; Vives et al., 2017, p. 27).

En la piel, el desarrollo de fibrosis en el tejido celular subcutáneo es una complicación común, esto puede ocasionar obstrucción de vasos linfáticos por lo que puede desarrollarse linfedema (Montero et al., 2005, p. 43).

Un efecto grave que se ha documentado es la aparición de un segundo tumor cerca del área donde se recibió la radiación, esto también puede ocurrir con la aplicación de quimioterapia, y generalmente se observa en pacientes que poseen predisposición genética para el desarrollo de tumores (Longo et al., 2012, p. 692; Montero et al., 2005, p. 42).

#### **4.2.3. Quimioterapia**

La Quimioterapia (QT) es el tratamiento de primera opción para el manejo del cáncer, utilizado de manera sistémica por medio del empleo de fármacos conocidos como quimioterapicos o antineoplásicos, los cuales tienen como objetivo la destrucción de células malignas (National Cancer Institute, s. f.-b). La QT también puede administrarse en forma de tratamiento coadyuvante de cirugía o RT.

La QT al igual que la RT puede aplicarse como tratamientos concomitantes o coadyuvantes, después de cirugía o RT, ya que así se consigue el potenciamiento de los efectos de cualquiera de los tratamientos, y esto permite un mayor control local y de distancia de aplicación simultáneamente (López, 2015, p. 34).

##### **4.2.3.1. Antineoplásicos**

Son los medicamentos utilizados en la QT para combatir las células malignas, se pueden dividir en cuatro grupos:

*Quimioterapéuticos habituales:* Son moléculas pequeñas, los cuales dirigen su efecto hacia el ADN o la segregación del ADN durante la fase mitótica.

*Fármacos citoespecíficos:* Destinados a la interacción con moléculas importantes del tumor.

*Tratamientos hormonales:* Es la primera forma de tratamiento utilizado, los cuales utilizan vías bioquímicas que interaccionen con las funciones de los estrógenos y andrógenos para el tratamiento de ciertos tipos de tumores.

*Tratamientos Biológicos:* Utilización de moléculas de gran tamaño, que tienen la capacidad de influir en la respuesta inmunitaria del huésped para atacar las células tumorales y destruirlas.

Los mecanismos de acción que utilizan los antineoplásicos, tienen a producir dos resultados distintos, el primero es la inducción de la muerte celular que se traduce en una disminución del volumen del tumor por lo que se prolonga la supervivencia del paciente o se aumenta el lapso de tiempo hasta que la enfermedad evolucione, el otro resultado posible es inducir la diferenciación de las células malignas o una etapa en donde las células tumorales se encuentren inactivas, y así pierdan la capacidad de replicación (Longo et al., 2012, pp. 694-695).

#### **4.2.3.2. Toxicidad De La QT**

La toxicidad que pueden causar los distintos antineoplásicos varía según distintos factores dependientes del paciente o propiamente del tratamiento. Entre los factores propios del paciente se debe de tomar en cuenta el estado funcional, la edad, administración de tratamientos previos como RT, la patología del paciente y la presencia de insuficiencias hepáticas o renales, mientras que en los factores que corresponden al tratamiento se encuentra el esquema de QT administrado, tipo y dosis del fármaco, vía de administración y eliminación, y finalmente el sinergismo de los medicamentos (Ferreiro, García, Barceló, & Rubio, 2003, p. 69).

Muchos quimioterápicos causan afectación al sistema hematopoyético, atacando directamente a la médula ósea, al medio ambiente de la misma o al interferir con células del proceso de hematopoyesis, uno de los efectos es causar mielosupresión, lo cual basa sus complicaciones en la pérdida de

función celular que se genera. Se produce neutropenia entre 7-9 días posteriores al inicio del tratamiento, lo que aumenta la utilización de antibióticos ya que el riesgo de infecciones bacterianas y micóticas aumenta. Pueden existir casos de anemia, la cual puede darse antes o durante el tratamiento, existen diversos antineoplásicos que pueden provocar cambios megaloblásticos y macrocitosis.

El uso de quimioterapia puede causar daño en la integridad de la mucosa intestinal desencadenando una disminución de la respuesta inflamatoria y la producción de citoquinas, induciendo una apoptosis celular y aumentando el riesgo de colonización e invasión de patógenos oportunistas (Chang et al., 2017, p. 1).

Una de las más comunes es el desarrollo de mucositis presentándose en un 40% de los pacientes. En los primeros 0-5 días del tratamiento la mucositis se manifiesta como ardor en la mucosa oral que evoluciona a una lesión eritematosa por incremento de la vascularización causada por la IL-1, luego causa reducción del epitelio que se acompaña de atrofia y ulceración de la mucosa. Esta puede afectar a distintas partes del tracto gastrointestinal (Ferreiro et al., 2003, p. 70).

Por toxicidad directa, la quimioterapia puede actuar destruyendo las células de la membrana basal de la mucosa, provocando ulceraciones por falta de regeneración de la misma, y que en el parénquima glandular se manifiesta como hiposialia. Estas lesiones suelen ser reversibles. (López, 2015, p. 43)

Las náuseas, que pueden estar acompañadas de vómito, se presentan muy a menudo en los pacientes que reciben QT, puede presentarse en un cuadro agudo (24 horas después de la administración del medicamento), tardío (después de 24 horas) o como un fenómeno anticipado a la administración del antineoplásico (Longo et al., 2012, p. 708).

Dependiendo del antineoplásico utilizado, puede afectar el tránsito intestinal produciendo diarrea o estreñimiento. Puede causar daños en los riñones ya que los citostáticos son eliminados preferentemente por esta vía, ya que mientras menor solubilidad tenga el fármaco, se va a producir mayor nefrototoxicidad; usualmente los glomérulos y los túbulos distales son las áreas más afectadas. Se puede presentar de forma asintomática o con elevación de creatinina, proteinuria e insuficiencia renal aguda (Ferreiro et al., 2003, pp. 71-72).

La QT también produce disfunciones gonadales tanto en el hombre como en la mujer. Los efectos serán distintos en relación al medicamento que se utilice para el tratamiento; en las mujeres, la administración de ciertos antineoplásicos producen anovulación la cual puede ser temporal o permanente, amenorrea, comienzo prematuro de la menopausia. Durante el embarazo puede tener efectos variables, cuando se administran antineoplásicos durante el primer trimestre de embarazo, se aumenta el riesgo de efectos adversos, en el segundo o tercer trimestre de embarazo pueden tratarse con casi todos los antineoplásicos a excepción de los antimetabolitos específicamente los folatos, en los cuales se ha comprobado su efecto teratogénico y fetotóxicos. En los hombres puede existir reducción de la cantidad de espermatozoides durante los primeros meses de tratamiento, azoospermia que puede ser temporal o prolongada (dependiendo del medicamento utilizado) o infertilidad total, ciertos medicamentos pueden causar daño en el material genético de los espermatozoides (Ferreiro et al., 2003, pp. 73-74; Longo et al., 2012, pp. 709-710).

#### **4.2.4. Mucositis**

Se define a la mucositis como el daño secundario a la mucosa, producido por el tratamiento anticancerígeno tanto en la cavidad oral como en la laringe, faringe y esófago, y otras áreas del tracto gastrointestinal (Lalla et al., 2014, p. 1453; Sayles et al., 2016, p. 1). Este término fue introducido a finales de 1980 para describir a la inflamación de la mucosa oral inducida por radioterapia (observada en el 80% de los pacientes), quimioterapia (40-80%

de los pacientes) y trasplante de médula ósea (alrededor del 75% de los pacientes) (Chaveli & Bagán, 2016, p. 201).

La mucositis se presenta como una úlcera difusa, generalmente de mucosa oral no queratinizada que se manifiesta en diversas fases, siendo más notoria al tercer o quinto día o de 5 a 10 días de administración del citotóxico (Pabón & Camacho, 2012, p. 39). Se relaciona con un alto índice de morbilidad, dolor, odinofagia, disfagia, disgeusia, deshidratación y malnutrición, lo que genera un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes (Molina & Estupiñan, 2010, p. 136).

La mucosa oral cuenta con una renovación celular rápida, ya que sucede cada 9-16 días, por lo que es más susceptible a los efectos de la RT, es por esto que la mucositis es común durante el tratamiento, ya que la renovación celular se ve disminuida en el epitelio expuesto a la radiación; esta condición empeora cuando además de la RT es administrada conjuntamente la QT. Además, la radiación afecta a las glándulas salivales, lo que reduce la producción de saliva y cambia los valores de pH, esto causa cambios en la microflora oral lo que predispone al desarrollo de infecciones (Ngeow et al., 2011, p. 102; Rico, Herrera, Giraldo, Aguirre, & Ayala, 2014, p. 42).

Como consecuencia del tratamiento citotóxico la mucosa oral puede verse afectada de dos maneras: la estomatotoxicidad directa afectando el epitelio de la mucosa directamente, y la estomatotoxicidad indirecta cuando el daño se da en otros tejidos, como puede ser en la médula ósea (Pabón & Camacho, 2012, p. 41).

#### **4.2.4.1. Epidemiología**

La aparición de mucositis oral puede ocurrir en un 10% de los pacientes que reciben quimioterapia coadyuvante y hasta en un 40-70% en pacientes cuyo tratamiento primario es la quimioterapia, esta patología aumenta de manera significativa la morbilidad del paciente (Rico et al., 2014, p. 46).

La prevalencia de mucositis en pacientes con tratamiento antineoplásico es muy elevada estando presente en un 40 a 76% en pacientes

expuestos a quimioterapia, elevándose a un 80% si son tratados con el citotóxico 5-Fluorouracilo (Pabón & Camacho, 2012, p. 39).

Los pacientes con neoplasia de cabeza y cuello son los más afectados, encontrándose una afectación de la mucosa oral en un 80% de estos pacientes tratados con radioterapia (Pabón & Camacho, 2012, p. 39). Si el tratamiento es combinado, quimioterapia y radioterapia, hasta el 100% de estos pacientes pueden verse afectados por esta patología (Molina & Estupiñan, 2010, p. 136).

El tratamiento con radioterapia en exposición directa a cabeza y cuello está asociado con el incremento en la incidencia de mucositis oral grado 3 y grado 4 (Rubenstein et al., 2004, p. 2031).

Estudios han observado mayor severidad en las lesiones de mucositis en pacientes que reciben radiación ionizante para el tratamiento de neoplasias de cavidad oral, orofaringe, nasofaringe y glándulas salivares.

#### **4.2.4.2. Factores De Riesgo**

La mucositis es de etiología multifactorial cuya severidad va a depender de diversas variables relacionadas con el paciente, con la terapia a utilizar y con factores ambientales.

Diversos factores influyen en la severidad de la mucositis unos pueden estar relacionados con el paciente como el tipo de tumor, la higiene bucal, la edad, el estado nutricional y el estado fisiológico de hígado y riñones; y los relacionados con el tratamiento en sí, como son el tipo y fraccionamiento de la radiación o el fármaco citotóxico utilizado, la dosis, el área a tratar, el volumen de tejido afectado y el tiempo del tratamiento (Chaveli & Bagán, 2016, p. 202; Ngeow et al., 2011, p. 103).

Los factores propios del paciente que van a influir en esta patología son la edad, en pacientes jóvenes se presenta con mayor frecuencia debido a su alta actividad mitótica, el diagnóstico, las condiciones de salud e higiene bucal antes y durante el tratamiento (Pabón & Camacho, 2012, p. 40). El estado nutricional del paciente es uno de los factores más influyentes debido a que



problemas de desnutrición pueden afectar la regeneración de la mucosa (Molina & Estupiñan, 2010, p. 139).

Los relacionados con el tratamiento dependerán del tipo de terapia escogida así como la clase de citotóxico a utilizar en el caso de quimioterapia, la dosis, la frecuencia, la duración del tratamiento y el uso de terapia concomitante. Los fármacos citotóxicos que se asocian con un mayor riesgo de mucositis oral son antimetabolitos (metotrexato, 5-fluoracilo) y los análogos de purinas (citarabina). Estudios indican que entre los fármacos citotóxicos que producen mayor riesgo de desarrollar mucositis se encuentran los agentes antimetabolitos, antibióticos, antitumorales, agentes alquilantes y otros misceláneos (Molina & Estupiñan, 2010, p. 139).

#### **4.2.4.3. Clasificación**

El grado de agresividad o severidad de la mucositis oral es clasificado de acuerdo a escalas de valoración. Existen dos escalas utilizadas a nivel mundial para poder valorar a estos tipos de pacientes, desarrolladas por la Organización Mundial de la Salud (Tabla 1) y el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de América. (Tabla 2).

Tabla 1

*Grados de mucositis oral según la OMS.*

<b>Grado</b>	<b>Descripción</b>
<b>0</b>	Normal
<b>1</b>	Doloroso con o sin eritema, no ulceración.
<b>2</b>	Ulceración y eritema, el paciente puede deglutir dieta sólida.
<b>3</b>	Ulceración y eritema, el paciente no puede deglutir dieta sólida.

- 4 Ulceración o formación de pseudomembranas de tal severidad que la alimentación no es posible.

Nota: Obtenido de la Organización Mundial de Salud (OMS)

Tabla 2

*Grados de mucositis oral*

Valoración	Grado	Descripción
<b>Funcional y sintomática.</b>	0	No mucositis.
	1	Capaz de comer sólidos.
	2	Requiere dieta líquida.
	3	La alimentación no es posible.
	4	Síntomas asociados con consecuencias que puedan poner en peligro la vida.
<b>Clínica</b>	0	No mucositis.
	1	Eritema de la mucosa.
	2	Ulceración en parches o pseudomembranas.
	3	Ulceraciones confluentes o pseudomembranas.
	4	Necrosis tisular.

Nota: Obtenido del Instituto Nacional de cáncer de los Estados Unidos.

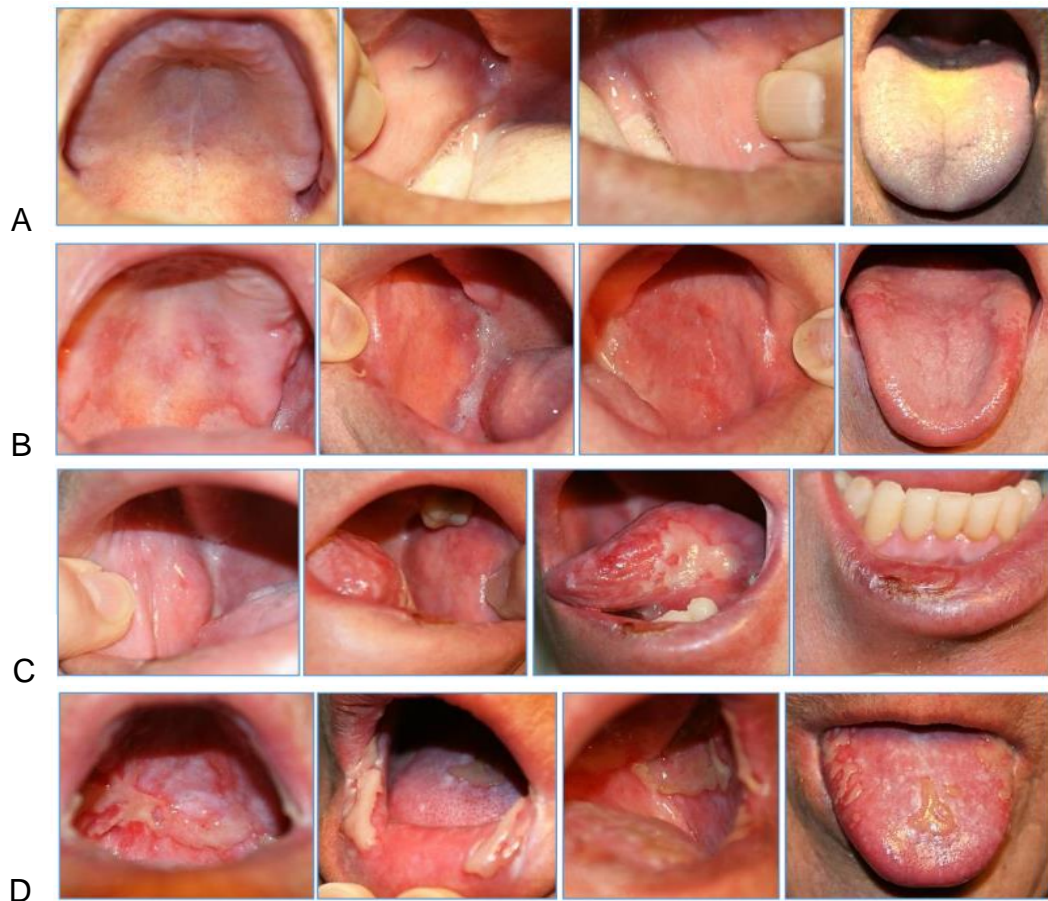


Figura 1. Clasificación de la mucositis oral según la OMS. A: Grado I, B: Grado II, C: Grado III, D: Grado IV. Obtenido de: López Vaquero, 2015. Tesis Doctoral.

#### 4.2.4.4. Fisiopatología

El daño de la mucosa oral es la consecuencia de un conjunto de eventos y secuencia de procesos biológicos. A pesar de que el daño celular inducido por la quimio o radio terapia inicia el proceso fisiopatológico, la evidencia sugiere que la patogenia de la mucositis es más compleja. Se ha propuesto un modelo de 5 etapas, las cuales comienzan con especies reactivas de oxígeno, mensajeros secundarios, citoquinas proinflamatorias y sus vías correspondientes, y productos metabólicos producidos por microorganismos; las cuales juegan un rol importante en el daño tisular (Lalla et al., 2014, p. 1452).

La fase o etapa de iniciación está dada por la exposición celular a la quimioterapia o radioterapia, la cual ocasiona un daño caracterizado en los tejidos presentes en la submucosa (Rubenstein et al., 2004, p. 2030). Las lesiones precedentes al daño epitelial son el daño y la apoptosis de los

fibroblastos y las células vasculares endoteliales, causado por la disminución de la secreción de factor de crecimiento epitelial como el factor de crecimiento de queratinocitos (KFG, por sus siglas en inglés), lo que puede explicar el daño en el patrón de crecimiento normal de la mucosa epitelial (Chaveli & Bagán, 2016, p. 202). La exposición también provoca daño en el ADN y la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) (Pabón & Camacho, 2012, p. 42).

En la etapa de señalización se produce la activación de factores de transcripción induciendo la regulación de genes específicos que activan el factor de necrosis tumoral, IL-6 e IL-1, provocando apoptosis y posteriormente ulceración epitelial. Estos procesos biológicos reducen la renovación de la mucosa epitelial, que ocurre en menor medida a pesar de la ráfaga local de actividad hiperproliferativa en respuesta a la temprana activación y regulación de los genes asociado con el daño epitelial (Rubenstein et al., 2004, p. 2030). En la terapia citotóxica, el fármaco se filtra en el tejido conectivo provocando fibrinólisis, lo que estimula a los macrófagos para producir daños en las metaloproteinasas de la matriz (Pabón & Camacho, 2012, p. 42; Tanaka et al., 2016, p. 937).

La liberación de citoquinas pro-inflamatorias corresponde a la fase de amplificación, donde el factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés) y el factor nuclear Kappa B (NF-KB, por sus siglas en inglés) amplifican la cascada de signos de la enfermedad (Rubenstein et al., 2004, p. 2030).

La cuarta fase está representada por la ulceración de las lesiones, que pueden aparecer grisáceas y/o blancas con áreas centrales de necrosis; la colonización bacteriana, viral y mitótica de las mismas contribuye a la severidad de la mucositis (Pabón & Camacho, 2012, p. 42). Lo mencionado anteriormente está relacionado con el dolor producido por las heridas, y la exacerbación de la ulceración ya presente debido a que estimula el progreso de procesos biológicos ya mencionados incluyendo la angiogénesis, provocando mayor daño tisular.

La curación de las lesiones se da cuando el tejido de la submucosa permite una proliferación celular renovada la cual restablece el revestimiento de la mucosa oral.

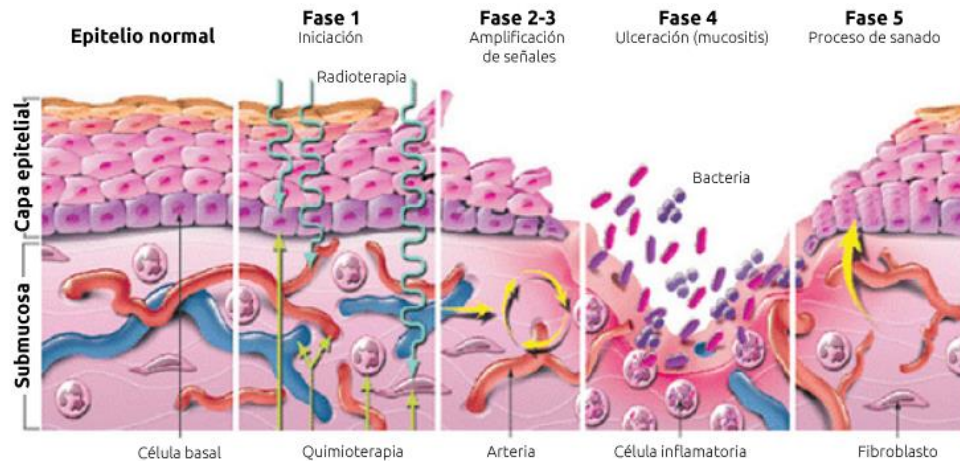


Figura 2. Fisiopatología de la mucositis oral. Obtenido de: [www.google.com](http://www.google.com)

#### 4.2.4.5. Características Clínicas

La inflamación de la mucosa oral presenta signos y síntomas característicos de la patología los cuales ayudan al diagnóstico de la misma. Todos éstos van a depender de la dosis de citotoxicidad y el tiempo del tratamiento administrado.

La mucositis se manifiesta como eritema, edema o ulceración lo que generalmente se acompaña con dolor severo. También se puede presentar hemorragia en pacientes tratados con quimioterapia, incapacidad de ingerir cierto tipo de alimentos, xerostomía, limitación de la apertura bucal y en casos graves se observa exudados fibrinosos con secreción serosanguinolenta y seudomembrana en labios y mucosa yugal (Pabón & Camacho, 2012, p. 41).

Anatómicamente las áreas más susceptibles al daño tóxico directo por la terapia oncológica son el paladar blando, carrillos, labios, superficie ventral de la lengua y el piso de la boca (Molina & Estupiñan, 2010, p. 136).

A los 7-10 días del inicio del tratamiento con QT ocurre la mayor expresión de la misma lo cual puede progresar a ulceración de la mucosa.

Usualmente la mucositis desaparece en un periodo de 2-3 semanas sin dejar cicatriz en pacientes con un régimen quimioterapéutico, mientras que si es causada por radiación puede prolongarse a 6-8 semanas (Pabón & Camacho, 2012, p. 41). Se pueden ocasionar infecciones las cuales generalmente son causadas por virus de herpes simple o por candida albicans (incluidas otras especies de candida), infecciones micóticas causadas por aspergillus y mucor; las cuales se observan con mayor frecuencia en pacientes que cursan con neutropenia por un tiempo prolongado (Chaveli & Bagán, 2016, p. 202).

El dolor causado por la mucositis puede ser severo, lo que ocasiona la disminución de las funciones normales de la cavidad oral y aumenta el uso de analgésicos. Una de las funciones afectadas es la deglución, lo cual dificulta la ingesta de alimentos y líquidos, lo que lleva a un estado de deshidratación y pérdida de peso, esto en ciertos casos puede conllevar a la necesidad de soporte nutricional (Ngeow et al., 2011, p. 103).

#### **4.2.4.6. Tratamiento**

Existen varias guías clínicas y protocolos de tratamiento para prevenir y disminuir el dolor y la severidad de la mucositis oral.

La guía de práctica clínica para la prevención y tratamiento de la mucositis oral inducida por terapias anticancerígenas sugiere que el uso de protocolos de cuidado oral incluyendo la educación para una buena salud oral, la cual es de suma importancia ya que se ha comprobado que reduce la severidad de mucositis provocada por quimioterapia y radioterapia (Rico et al., 2014, p. 42; Rubenstein et al., 2004, p. 2032).

Según la Asociación multinacional de cuidados paliativos en cáncer y la Sociedad internacional de cáncer oral (MASCC/ISOO, por sus siglas en inglés) recomienda el uso de palifermina (factor de crecimiento de queratinocitos-1) para la prevención de mucositis oral en pacientes que reciben altas dosis de quimioterapia e irradiación corporal total, así como en trasplante autólogo de células madres (Lalla et al., 2014, p. 1456).

El uso de morfina como analgésico para disminuir el dolor es recomendado para reducir el dolor provocado en fases agudas de mucositis.

La bencidamina es un fármaco no esteroideo que actúa como agente antiinflamatorio y se lo aplica de manera tópicas. A partir de investigaciones recientes se ha demostrado que inhibe la producción de citoquinas pro inflamatorias como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina- $1\beta$ . Es utilizado para la prevención de mucositis inducida por radiación en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (Lalla et al., 2014, p. 1456; Rubenstein et al., 2004, p. 2033).

En cuanto a prevención, las guías recomiendan el uso de bloques de radiación y tratamiento con radiación tri-dimensional debido a que reduce el volumen de mucosa expuesta a radiación. La guía de la MASCC/ISOO recomienda el uso de terapia laser de bajo nivel (LLL T, por sus siglas en inglés) en pacientes con trasplante de células hematopoyéticas y altas dosis de quimioterapia (Lalla et al., 2014, p. 1458). En pacientes que son tratados con el citotóxico 5-fluorouracilo se recomienda la aplicación de crioterapia oral por 30 minutos (Rubenstein et al., 2004, pp. 2033-2034). A pesar de que no se conoce el mecanismo por el cual ejerce su acción, la teoría planteada expresa que la aplicación de frío provoca vasoconstricción lo que reduciría la difusión de las drogas citotóxicas a los tejidos, disminuyendo la aparición de lesiones.

El uso de glutamina como tratamiento para la mucositis ha sido muy estudiado en estos últimos años. De acuerdo a investigaciones recientes el aminoácido glutamina o el dipeptido alanina-glutamina acelera la recuperación de la mucosa oral al incrementar las reservas de glutatión celular, disminuir los parámetros inflamatorios y acelerando la re-epitelización. Estudios clínicos muestran que la glutamina posee efectos protectores en la mucosa epitelial y se ha reportado una disminución en la incidencia y duración de mucositis oral inducida por radioterapia (Leung & Chan, 2016, p. 7).

#### 4.2.5. Glutamina

La glutamina es un aminoácido no esencial de mayor abundancia en el plasma y los tejidos (2% en el líquido extracelular y más del 60% en el músculo esquelético), utilizado en diversos sistemas biológicos por lo que se convierte en un aminoácido de carácter semi-esencial en situaciones catabólicas y de estrés, donde sus depósitos tienden a disminuir y sus necesidades a aumentar. Forma parte de los sustratos anapleróticos, cuya descomposición produce ácido glutámico y subsecuentemente  $\alpha$ -oxoglutarato, los cuales participan en el ciclo de Krebs (Chattopadhyay et al., 2014, sec. Introducción; Rajendram, Preedy, & Patel, 2015, Capítulo 1).

Su estructura comprende un átomo de carbono central unido a un grupo ácido carboxílico y dos grupos amino: grupo primario amino ( $\text{NH}_3^+$ ) y grupo amida ( $\text{NH}_2$ ) adicional. Los grupos de nitrógeno mencionados constituyen la base de las importantes funciones que desempeña la glutamina (Anaya, Arenas, & Arenas, 2012, p. 564; Gil, 2010, p. 210).

La producción diaria de glutamina en individuos sanos y en situación basal es de aproximadamente 50-70 g; en una ingesta proteica diaria entre 100 y 200 g, el aporte exógeno de glutamina representa entre el 5 y 40% (5-20 g) del total disponible (Marsé & Pérez, 2013, p. 4).

La síntesis de glutamina se da a través de la glutaminosintetasa, enzima cuyos precursores son el glutamato y el amonio, especialmente a nivel de masa muscular esquelética y en menor grado en tejido pulmonar.

En situaciones concretas de agresión, la glutamina puede ser administrada integrada y a la vez independiente del soporte nutricional (SN) que reciba el enfermo (Marsé & Pérez, 2013, p. 4). Conociendo que uno de los objetivos principales del SN es el mantenimiento y balance energético y nitrogenado, la glutamina interviene de manera eficaz en la homeostasis de ambos procesos.



#### 4.2.5.1. Mecanismo De Acción

Entre los diferentes mecanismos en los que interviene la glutamina se puede mencionar:

- Protección tisular: Esta acción la ejerce ya que permite la elevación de los niveles del Heat shock protein (HSP70) intracelular, el cual interviene en la reparación y disminución del daño tisular (McRae, 2017, p. 581).
- Efecto inmunomodulador y antiinflamatorio.
- Preservación de glutatión y de la capacidad antioxidante, metabolismo del óxido nítrico.
- Preservación del metabolismo tisular en situaciones de estrés.
- Transporte de nitrógeno (de la periferia a las vísceras).
- Equilibrio ácido-base (sustrato de la amoniogénesis renal).

La glutamina interviene en la homeostasis del metabolismo ácido-base mediante la participación como sustrato en la génesis renal de amoníaco (Gil, 2010, p. 211).

- Síntesis de glucógeno hepático (generación de ATP y ADP).
- Aporte de energía para células de la mucosa intestinal (enterocitos y del páncreas).

Los enterocitos emplean el aminoácido L-glutamina como sustrato energético mejorando la función y metabolismo intestinal. Se presenta una alta actividad de la enzima glutaminasa en los enterocitos del yeyuno por lo que el consumo de glutamina a este nivel es muy elevado (Gil, 2010, p. 211; Lin et al., 2014, sec. Introducción).

- Ayuda a preservar la integridad de la mucosa intestinal (Tanaka et al., 2016, p. 937)
- Resistencia a la insulina (mejora sensibilidad a insulina).

La respuesta del organismo frente al estrés genera una elevada producción de catecolaminas y cortisol, lo cual combinado con la presencia de citoquinas pro inflamatorias provoca una resistencia a la insulina (Rajendram et al., 2015, Capítulo 15). Es conocido que la

glutamina incrementa la producción de insulina por las células beta del páncreas.

- Procesos de curación y cicatrización.
- Síntesis de glutatión (procesos de antioxidación).
- Síntesis de nucleótidos.
- Precursor de neurotransmisores excitadores (glutamato) e inhibidores (ácido gammahidroxibutírico).
- Precursor de arginina (producción de citrulina y alanina).
- Marcador de estrés.

La glutamina corresponde fundamentalmente un transportador no tóxico de nitrógeno y un precursor para la gluconeogénesis y amoniogénesis, también interviene en la formación de anillos púricos y pirimidínicos de los ácidos nucleicos y nucleótidos (Gil, 2010, p. 211).

En presencia de endotoxemia (sepsis) los receptores o captadores de glutamina son los linfocitos, macrófagos e hígado; su papel es importante por el aporte que ejerce en la síntesis de nucleótidos precisos para la proliferación de células inmunocompetentes y la fagocitosis (Marsé & Pérez, 2013, p. 5). Durante un periodo de tiempo donde el aporte de oral de nutrientes esté limitado, la mucosa intestinal debe disponer un aporte de glutamina (Anaya et al., 2012, p. 569).

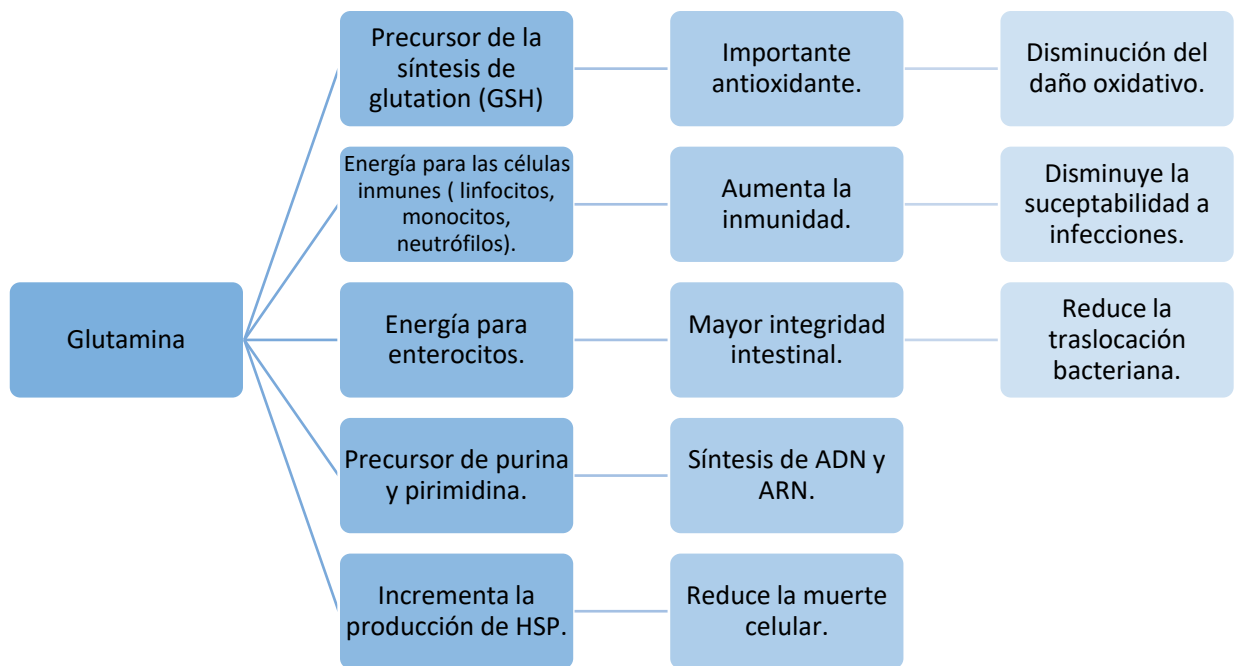


Figura 3. Principales funciones de la glutamina. Adaptado: Las autoras.

#### 4.2.5.2. Farmacocinética

##### ***Transportes de glutamina***

El aminoácido L-glutamina es regulado en el organismo por medio de dos enzimas: glutaminasa y glutamina sintetasa. La enzima glutaminasa hidroliza el sustrato convirtiéndolo en amonio y glutamato, esencial para el balance de nitrógeno (Noe, 2009, p. 410).

Al igual que todos los aminoácidos, la glutamina ingresa a la célula gracias a una serie de proteínas de transporte pertenecientes al grupo de la familia de transportadores de solutos, los cuales son co-factores sodio dependientes que utilizan el gradiente electroquímico del ion sodio para conducir la glutamina hacia el espacio intracelular. Debido a esto el aminoácido puede acumularse en el interior de la célula a pesar de encontrarse en grandes concentraciones, acumulándose en grandes reservas para la utilización celular.

##### ***Dosis y vía de administración***

Estudios realizados que toman en consideración el aumento de marcadores de estrés oxidativo, mayor inflamación y aumento de la disfunción

mitocondrial, trasladados a una escala de deterioro de función orgánica (SOFA), han demostrado una buena tolerancia a dosis elevadas de glutamina tanto por vía enteral como parenteral.

La producción de glutamina por tejidos periféricos, en teoría, puede estar comprometida en estados de severa malnutrición donde la masa muscular se encuentra disminuida y no puede satisfacer la demanda de aminoácidos para la gluconeogénesis y la producción de glutamina. De igual manera, durante estados inflamatorios necesitan grandes cantidades de glutamina, por lo que estadios prolongados incrementarían los requerimientos.

Por vía parenteral la dosis habitual aceptada es de 0,35 g/kg/día de glutamina que equivales a 0,5 g/kg/día del dipéptido L-alanil-L-glutamina sin que se hayan encontrado efectos perniciosos en dosis hasta 0,75 g/kg/día (Marsé & Pérez, 2013, p. 6).

Su administración de manera enteral se realiza por vía oral o por sonda digestiva, considerando una dosis eficaz a partir de los 30 g/día, diversos estudios mencionan que dosis menores a la mencionada son ineficientes para la prevención del desarrollo de mucositis oral. La absorción del nutriente se da en la parte proximal del intestino delgado (yeyuno); es utilizado como sustrato energético por los enterocitos y las células inmunocompetentes intestinales, pasa a la circulación portal y en su mayoría es absorbida por el hígado mientras que el restante pasa a la circulación general para llegar a los tejidos. Se ha sugerido que la suplementación de glutamina a dosis de 15 a 35 g/día ayuda a preservar las reservas músculo esquelético, la integridad intestinal y provee energía a las células (Noe, 2009, p. 412; Tanaka et al., 2016, p. 937).

La glutamina se caracteriza por ser un aminoácido inestable a la esterilización por calor y a la conservación en temperatura ambiente, por lo que dificulta la administración parenteral de la misma; su uso es limitado en pacientes críticos que necesitan restricción hídrica puesto que su solubilidad es de 35g/L a 20° C. Tomando en consideración lo mencionado anteriormente, su uso por vía parenteral se ha basado en la administración de dipéptidos de

glutamina y otros aminoácidos (glicina, alanina). Estos aminoácidos logran mantener estables las soluciones a administrar y su solubilidad es mucho más alta que en los componentes aislados, siendo de 568 g/l a 20° C la de L-alanil-L-glutamina. Gracias a la actividad de las peptidasas, su hidrolización es rápida, esto permite que su utilización se dé en un 100%; por otro lado después de diez minutos de su aplicación, se da una eliminación plasmática máxima (Marsé & Pérez, 2013, p. 7).

La suplementación parenteral de glutamina permite fortalecer la respuesta inmune, proteger los tejidos del estrés oxidativo y agentes tóxicos por la producción de glutatión e incrementar la expresión de proteínas de choque térmico (HSP, por sus siglas en inglés) (Rajendram et al., 2015, Capítulo 6).

#### ***Dipéptido L-alanil-L-glutamina***

El dipeptido L-alanil-L-glutamina, Dipeptiven por su nombre comercial, en solución al 20% contiene un 38% de alanina y 62% de glutamina, aportando 13g de glutamina por cada 20g del dipéptido en 100ml. El aporte de glutamina no debería superar el 30% del total de aminoácidos suministrados por el SN (Marsé & Pérez, 2013, p. 8).

La administración de dipéptidos de glutamina restauran las concentraciones de glutatión tisular por medio de la transformación por desaminación de glutamina en ácido glutámico, lo que mejora las lesiones producidas por el estrés oxidativo. Así también modula la respuesta inflamatoria disminuyendo la expresión de marcadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , por sus siglas en inglés) e interleuquina 8 (IL-8) y aumentando la producción de moléculas antiinflamatorias como la interleuquina 10 (IL-10) (Gil, 2010, p. 217).

#### **4.2.5.3. Indicaciones**

La suplementación de glutamina por vía enteral o parenteral está recomendada en las siguientes situaciones patológicas:

Procesos hipercatabólicos

Quemaduras.

Trasplante de precursores hematopoyéticos.

Intervención quirúrgica de gran impacto.

Infecciones.

#### Disfunción intestinal

Enfermedad inflamatoria intestinal.

Enteritis infecciosa.

Síndrome de intestino corto.

Enteritis por radiación.

#### Situaciones de disfunción inmune

Sida.

Paciente crítico.

Trasplante de precursores hematopoyéticos.

#### **4.2.5.4. Contraindicaciones**

Pacientes con enfermedad hepática fulminante o hipertensión pulmonar aguda no pueden metabolizar los aminoácidos derivados de la destrucción proteica periférica.

La administración de glutamina en pacientes con hiperamonemia o encefalopatía hepática puede ser inapropiada debido a que aproximadamente el 50% del amonio resultante del catabolismo intestinal de L-glutamina es transportado por la vena porta, lo que puede agravar la condición.

Debido a lo expuesto anteriormente en relación con el metabolismo del amoníaco, se restringe su uso en pacientes con insuficiencia renal aguda o

crónica; aunque no se ha encontrado evidencia alguna sobre efectos controversiales.

La administración de dosis altas de éste aminoácido puede interferir en el metabolismo de algunos neurotransmisores provocando edema cerebral y encefalopatía. Se ha demostrado que dosis de 55-60 g de suplementación de glutamina incrementa la mortalidad, ya que representa al doble de la dosis máxima que el organismo puede metabolizar (Rajendram et al., 2015).

Un aporte exógeno de glutamina que provoca una elevación del 50% de los niveles plasmáticos de glutamina, no aumenta el glutamato cerebral. Debido a esto no existe una contraindicación para su suplementación en traumatismo craneal, aunque se debe evaluar y limitarse en situaciones con edema cerebral (Marsé & Pérez, 2013, p. 10).

#### **4.2.5.5. Glutamina Y Estrés**

La glutamina se ha considerado como un marcador predictor en situación de estrés; se han encontrado bajos niveles plasmático de este aminoácido en pacientes críticos a su ingreso, siendo la mortalidad sensiblemente mayor en aquellos con niveles de glutamina inferiores a 420  $\mu\text{Mol/l}$  (Marsé & Pérez, 2013, p. 6; Tao et al., 2014, p. 2).

Durante el estrés provocado por ciertas situaciones patológicas las concentraciones de glutamina en plasma disminuyen en un 20 al 30% y en el tejido muscular un 50%, esto se ha observado en pacientes con cáncer, pacientes que han sido sometidos a cirugías importantes y especialmente en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivo, ocasionado un déficit importante de este aminoácido. El tiempo en que los niveles retornan a la normalidad varían entre pacientes pero se ha demostrado que puede tardar incluso hasta 30 días después de la agresión (Gil, 2010, p. 211; Yildirim, Bidev, & Buyukavci, 2013, p. 371; Ziegler et al., 2016, p. 646).

#### **4.2.5.6. Glutamina Y Cáncer**

La administración de glutamina y sus beneficios en la terapia anticancerígena han sido estudiados estos últimos años, postulando varias hipótesis las cuales se han investigado a lo largo de esta década.

Una de las teorías que contradice los efectos de la suplementación del aminoácido se basa en la utilización de glutamina como sustrato energético por parte de las células cancerígenas a niveles superiores que el resto de las células, promoviendo la multiplicación y crecimiento de las células tumorales.

El conocimiento del rápido consumo de glutamina por parte del tumor data de 1935, donde Eagle pudo demostrar que la proliferación in vivo de células malignas cervicales es mejor en presencia de glutamina a concentraciones  $\geq 1$  mmol/L reflejando una continua demanda del aminoácido. Las células cancerígenas humanas consumen de cinco a diez veces más niveles de glutamina a diferencia de las células benignas, por lo que sugirió que la suplementación de la misma puede estimular el crecimiento del tumor.

En condiciones aeróbicas las células utilizan glucosa para obtener piruvato, sustrato utilizado en el ciclo del ácido tricarboxílico (TCA, por sus siglas en inglés o también llamado ciclo de Krebs) obteniéndose como resultado energía. En ausencia de oxígeno la glucosa es convertida en lactato para generar NAD<sup>+</sup> y obtener energía. En las células cancerígenas ocurre el “efecto Warburg” en donde la conversión de piruvato a lactato ocurre incluso en presencia de oxígeno. Se ha demostrado mediante un estudio que el linfoma de células B mantienen el ciclo TCA utilizando glutamina en ausencia de glucosa (Rajendram et al., 2015, Capítulo 6).



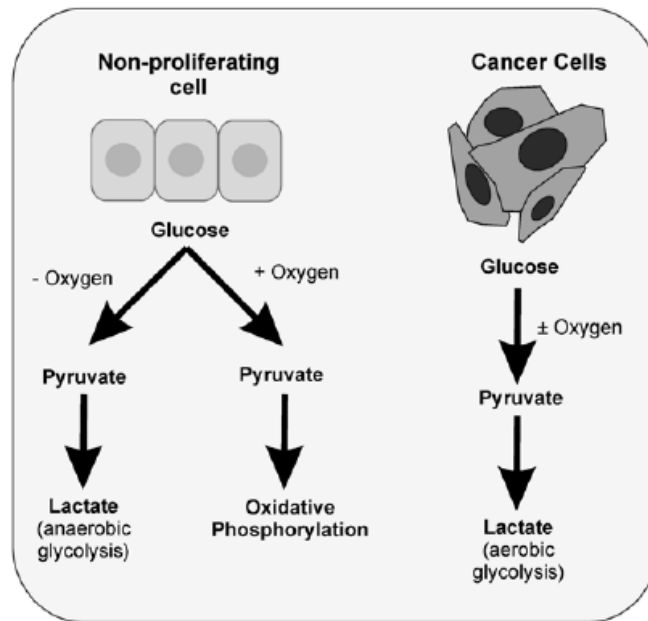


Figura 4. Uso de glucosa en presencia o no de oxígeno en células cancerígenas. Obtenido de: Rajendram, R., Preedy, V. R., & Patel, V. B. (Eds.). (2015). Glutamine in clinical nutrition. New York: Humana Press.

Las células cancerígenas aprovechan las reservas de glutamina del organismo mediante la creación una vía de flujo del aminoácido para movilizar y aumentar la circulación del mismo desde el huésped hacia el tumor. En etapas progresivas de cáncer, el hígado y el músculo liberan grandes concentraciones de L-glutamina aumentando las concentraciones en plasma promoviendo la circulación del aminoácido hacia las células malignas. En casos de una disminución severa en los niveles de glutamina se presentan cambios fisiológicos como daños en la integridad de la mucosa e inmunosupresión, por lo que un aporte exógeno puede mejorar el estado metabólico del paciente.

En 1990 fue publicado el primer estudio experimental acerca los efectos de la suplementación de glutamina en el crecimiento tumoral y la proliferación celular en ratas, en donde la administración de 0.39 g de glutamina por 60 mL de dieta elemental presentó efectos beneficiosos al restablecer los niveles de glutamina muscular sin mostrar efectos negativos en el contenido genético, actividad de la glutaminasa o peso del tumor. Incluso se demostró que dietas de largos periodos suplementadas con glutamina (1 g glutamina/kg de peso/día) reducen el crecimiento del tumor en

un 40% lo que está asociado con el incremento del 30% en la actividad de las células natural killer (NK) (Kuhn, Muscaritoli, Wischmeyer, & Stehle, 2010, p. 198). Otras investigaciones han confirmado que la suplementación de l-glutamina no aumenta el crecimiento tumoral, sino que la proliferación de las células malignas está influenciado por las reservas de glutamina propias del organismo, la producción de glutatión y la inmuno respuesta.

Estudios recientes han demostrado que además de proteger a las células no cancerígenas del tratamiento citotóxico, la glutamina aumenta la susceptibilidad de las células tumorales hacia la quimioterapia (Anaya et al., 2012, p. 572; Noe, 2009, p. 411).

#### **4.2.5.7. Glutamina y Sistema Inmunológico**

El consumo de glutamina representa un punto de control para modular la respuesta inmune debido a que una reducción en los niveles de glutamina o la inhibición del metabolismo de la misma puede llegar a afectar múltiples funciones tanto en linfocitos, macrófagos y neutrófilos (Rajendram et al., 2015, Capítulo 4).

En situaciones patológicas de alto estrés el flujo plasmático de glutamina es captado fundamentalmente por el tejido hepático y esplénico para preservar el aporte de sustratos energéticos a las células inmuno competentes (Gil, 2010, p. 212).

Varios estudios han demostrado que los leucocitos metabolizan glutamina a niveles comparables o incluso superiores que los niveles de glucosa; es por esto que estos dos sustratos son utilizados para la activación de este tipo de célula inmunológica.

Las células inmunitarias dependen de la acción de la glutamina para realizar diferentes funciones. Los linfocitos requieren altos niveles del aminoácido para la proliferación, secreción de citoquinas y para su supervivencia en el ambiente inflamatorio. Por otro lado, los macrófagos para poder realizar una correcta fagocitosis utilizan glutamina para la producción de citoquinas y de óxido nítrico. Para poder sobrevivir en el ambiente

inflamatorio, los neutrófilos usan glutamina para la producción de especies reactivas de oxígeno antimicrobianas.

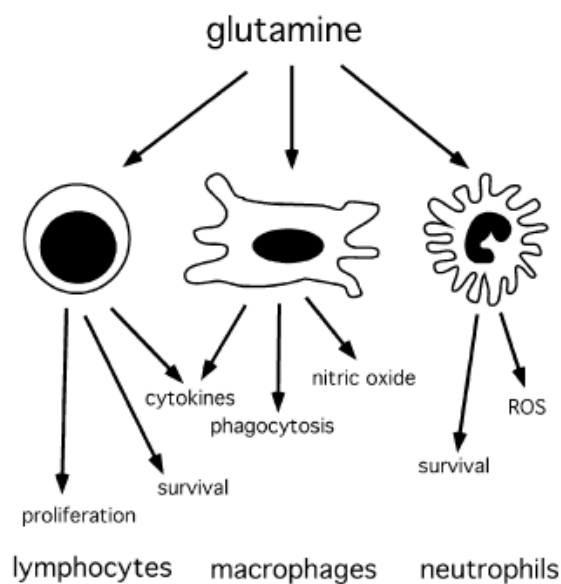
En los linfocitos el aminoácido L-glutamina sirve como donante de nitrógeno para la síntesis de nucleótidos y NAD, lo cual es importante para el rápido crecimiento y división de las células mencionadas. Además es utilizado como precursor para la formación de otros aminoácidos y como fuente de energía (Rajendram et al., 2015, Capítulo 4).

El blanco de rapamicina (mTOR por sus siglas en inglés) es una proteína que se encuentra en las células de los mamíferos, la cual cumple diversas funciones como regulación de crecimiento, proliferación y muerte celular, control del inicio de la transcripción del mRNA, entre otras. Diversos estudios han demostrado que esta proteína se encuentra elevada en diversos tipos de cáncer, lo cual se ha convertido en motivo de estudio como una diana terapéutica para diversos fármacos que tratan de regular o inactivar su función. El mTOR tiene la capacidad de formar dos complejos, el complejo sensible a rapamicina (mTOR-1 o mTORC1) que tiene interacción con la proteína Raptor (proteína reguladora asociada a mTOR), y otro complejo insensible a rapamicina (mTOR2 o mTORC2).

Una función primordial que ejerce la glutamina en los linfocitos es la de regular las necesidades de aminoácidos esenciales a nivel intracelular, ya que es utilizado como un sustrato de intercambio para poder permitir el ingreso de aminoácidos esenciales que ejercen una importante función como la leucina y arginina. Esto ocurre debido a la activación del mTOR, el cual corresponde a un sensor de nutrientes intracelulares. Específicamente el complejo TORC 1, sensible a los aminoácidos esenciales mencionados anteriormente, es el que envía las señales para permitir el intercambio entre la leucina y la glutamina citoplasmática. Estudios recientes han demostrado que la actividad del TORC1 influye de manera específica en la diferenciación de las células T CD4<sup>+</sup> en sus subconjuntos T<sub>H</sub>1 y T<sub>H</sub>17; por otro lado en las células T CD8<sup>+</sup> las señales de mTOR se encuentran involucradas en la diferenciación en células de ataque o de memoria (Rajendram et al., 2015, Capítulo 4).

A diferencia de los linfocitos, en los macrófagos el metabolismo de la glutamina es esencial para la producción de ATP como fuente principal de energía para la fagocitosis. También interviene en la elaboración de sustancias tóxicas como el óxido nítrico, el cual utiliza como sustrato principal la arginina. En situaciones de estrés los niveles de arginina se encuentran disminuidos por lo que se utiliza glutamina como precursor de la síntesis endógena de la misma.

Un punto clave en la actividad antimicrobiana de los neutrófilos es la producción de sustancias reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) la cual depende de la disponibilidad de glutamina para la elaboración de NADPH que es sustrato indispensable en las vías metabólicas para la obtención de ROS.



*Figura 5.* Funciones y usos de la glutamina en las células inmunes. Obtenido de: Rajendram, R., Preedy, V. R., & Patel, V. B. (Eds.). (2015). *Glutamine in clinical nutrition*. New York: Humana Press.

El aminoácido L-glutamina juega un papel primordial como antioxidante celular inhibiendo la apoptosis, ya que mantiene y regula de manera intracelular la homeostasis reducción-oxidación (redox) al proveer glutamato, el cual es un componente importante del antioxidante glutatión (Rajendram et al., 2015, p. 61).

Otra función que ejerce la glutamina como agente nutriente inmunomodulador es el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal al participar como sustrato energético en los mecanismos de defensa del tejido linfático asociado al intestino (GALT, en la bibliografía anglosajona) evitando la translocación bacteriana a la mucosa intestinal (Chang et al., 2017, p. 1; Gil, 2010, p. 214).

## 4.3 Marco Conceptual

### 4.3.1. Cáncer

Término dado al crecimiento acelerado de células anómalas que se multiplican sin control y que se expanden a tejidos cercanos. El daño celular se da en el material genético, por lo que las células son incapaces de controlar su crecimiento y división.

### 4.3.2. Tipos de cáncer

De acuerdo a la Clasificación internacional de las enfermedades para la oncología, tercera edición (ICD-O 3) (National Cancer Institute, 2015, sec. tipos de cáncer), el cáncer según el tejido en que se originan se clasifican en:

**Carcinoma:** se origina a partir de tejido epitelial que recubre de manera interna y externa el cuerpo. Pueden ser de dos tipos: adenocarcinoma (células de origen glandular) y carcinoma de células escamosas (células no glandulares).

**Sarcoma:** las células malignas se reproducen a partir de tejido conectivo, muscular, óseo y adiposo.

**Mieloma:** tipo de cáncer que se origina en las células plasmáticas de la médula ósea. Forma parte del grupo de cánceres hematológicos

**Leucemia:** cáncer que se origina en los tejidos que forman a la sangre, como la médula ósea, y hace que se produzcan grandes cantidades de glóbulos anormales y que estos entren en el torrente sanguíneo.

**Leucemia mielocítica aguda (LMA):** malignidad de la serie blanca mieloide y granulocítica.

**Leucemia mielocítica crónica (LMC):** se diferencia de la LMA debido a que se presenta con mayor frecuencia en la edad adulta.

**Leucemia linfática, linfocítica, o linfoblástica aguda (LLA):** crecimiento anómalo de las células de la serie linfoide y linfocítica. Se presenta con mayor frecuencia en niños y jóvenes.

**La leucemia linfática, linfocítica, o linfoblástica crónica (LLC):** se diferencia de la LLC debido a que su aparición se da en adultos mayores.

**Policitemia vera:** incremento anómalo en la producción de glóbulos rojos en la médula ósea y la sangre. También se puede presentar un aumento de glóbulos blancos y plaquetas.

**Linfoma:** originario en los ganglios linfáticos. Se clasifica en 2 tipos: Linfoma de Hodking, característico por la presencia de células de Reed-Sternberg; y linfoma no Hodking el cual puede subdividirse de acuerdo a su evolución ya sea indolente o dinámica.

#### **4.3.3. Escala de severidad de mucositis oral según la OMS**

Para valorar la severidad y el progreso de la mucositis oral, lo OMS creo una escala gradual utilizada de manera internacional para clasificar la inflamación de la mucosa de acuerdo a las manifestaciones clínicas, el dolor presentado y la capacidad de ingesta de alimentos.

Grado 0: sin evidencias subjetivas u objetivas de mucositis.

Grado 1: Dolor oral con o sin eritemas.

Grado 2: Eritema y ulceración, puede tragar sólidos.

Grado 3: Eritema y ulceración, no puede tragar sólidos.

Grado 4: Eritema y ulceración, no puede alimentarse.

## **4.4 Marco Legal**

### **4.4.1. Tratados Internacionales**

La atención médica adecuada y los derechos que poseen los pacientes oncológicos están establecidos en diversos tratados internacionales como nacionales.

La Declaración de los derechos humanos por las Naciones Unidas en 1948, establece:

Art. 25.- “Toda persona tiene derecho a un nivel de vida adecuado que le asegure, así como a su familia, la salud y el bienestar, y en especial la alimentación, el vestido, la vivienda, la asistencia médica y los servicios sociales necesarios....” (Organización de las Naciones Unidas, 1948).

La European Cancer League (ECL) y la Asociación Española contra el cáncer en su Declaración conjunta sobre la promoción y cumplimiento de los derechos de los pacientes de cáncer, estipulan:

Art. 3.4.-“Los pacientes de cáncer tienen derecho a recibir todos los cuidados sanitarios adecuados con sus necesidades, incluyendo prevención y rehabilitación.” (Asociación Europea contra el cáncer & European Cancer League, 2002, p. 3).

Art. 4.1.- “Los pacientes de cáncer tienen derecho a ser plenamente informados sobre su estado de salud, incluyendo los aspectos médicos sobre su situación, los tratamientos médicos propuestos junto con los riesgos y beneficios potenciales de cada tratamiento; las alternativas a los tratamientos propuestos, incluyendo las posibles consecuencias en caso de no recibir tratamiento, y sobre el diagnóstico, pronóstico y evolución del mismo.” (Asociación Europea contra el cáncer & European Cancer League, 2002, p. 4).

Refiriéndose al historial médico del paciente, acuerdan:



Art. 6.3.- “La información confidencial sólo podrá ser revelada si el paciente da su consentimiento explícito o bien si está legalmente estipulado así en los casos de proyectos de investigación...” (Asociación Europea contra el cáncer & European Cancer League, 2002, p. 6).

#### **4.4.2. Constitución De La República Del Ecuador**

##### **Título II. Derechos**

Capítulo Segundo: Derechos del buen vivir. Sección séptima. Salud

Art. 31.- “ La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir” (Asamblea Nacional de la República del Ecuador, 2008).

Capítulo tercero: Derechos de las personas y grupos de atención prioritaria. Sección séptima.

Art. 50.-“El Estado garantizará a toda persona que sufra de enfermedades catastróficas o de alta complejidad el derecho a la atención especializada y gratuita en todos los niveles, de manera oportuna y preferente” (Asamblea Nacional de la República del Ecuador, 2008).

##### **Título VII. Régimen del buen vivir**

Capítulo primero. Sección segunda.

Art. 358.- “El sistema nacional de salud tendrá por finalidad el desarrollo, protección y recuperación de las capacidades y potencialidades para una vida saludable e integral” (Asamblea Nacional de la República del Ecuador, 2008).

#### **4.4.3. Ley Orgánica reformativa a la Ley Orgánica de Salud, Ley 67, Para incluir el tratamiento de las enfermedades raras o huérfanas y catastróficas.**

##### Capítulo I: Del derecho a la salud y su protección

Art. 3.- “La salud es el completo estado de bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades. Es un derecho humano inalienable, indivisible, irrenunciable e intransigible, cuya protección y garantía es responsabilidad primordial del Estado...” (Asamblea Nacional de la República del Ecuador, 2012).

##### Capítulo III-A. De las enfermedades catastróficas y raras o huérfanas

Art. 1.- “ El Estado ecuatoriano reconocerá de interés nacional a las enfermedades catastróficas y raras o huérfanas; y, a través de la autoridad sanitaria nacional, implementará las acciones necesarias para la atención en salud de las y los enfermos que la padezcan, con el fin de mejorar su calidad y expectativa de vida, bajo los principios de disponibilidad, accesibilidad, calidad y calidez; y , estándares de calidad, en la promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación, habilitación y curación. Las personas que sufran estas enfermedades serán consideradas en condiciones de doble vulnerabilidad” (Asamblea Nacional de la República del Ecuador, 2012).

Art. 2.- “Son obligaciones de la autoridad sanitaria nacional: e) Implementar las medidas necesarias que faciliten y permitan la adquisición de medicamentos e insumos especiales para el cuidado de enfermedades consideradas raras o huérfanas en forma oportuna, permanente y gratuita para la atención de las personas que padecen enfermedades raras o huérfanas” (Asamblea Nacional de la República del Ecuador, 2012).

Art. 5.- “La Autoridad Sanitaria nacional regulará la producción e importación de medicamentos e insumos especiales para tratar enfermedades consideradas raras o huérfanas; y, procurará a través de la normativa que expida para el efecto la provisión suficiente y necesaria de

tales medicamentos para los pacientes según sus necesidades. La Autoridad Sanitaria nacional promoverá los mecanismos que permitan a las y los pacientes que sufran estas enfermedades, el acceso a los medicamentos e insumos especiales para su tratamiento” (Asamblea Nacional de la República del Ecuador, 2012).

## Libro V

### Capítulo I: De la investigación científica en salud.

Art. 208.- “La investigación científica tecnológica en salud será regulada y controlada por la autoridad sanitaria nacional, en coordinación con los organismos competentes, con sujeción a principios bioéticos y de derechos, previo consentimiento informado y por escrito, respetando la confidencialidad” (Asamblea Nacional de la República del Ecuador, 2012).

## **5. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS**

La administración intravenosa de L-glutamina disminuye el tiempo de recuperación de mucositis oral y aumenta el recuento de células inmunitarias en pacientes con trasplante de médula ósea.

## 6. IDENTIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN DE VARIABLES

Variables Biológicas.

---

<b>VARIABLES BIOLÓGICAS</b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>CONCEPTO</b>	<b>DIMENSIÓN</b>	<b>RANGO</b>
<b>Sexo</b>	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Diferencia de género en la presentación de mucositis oral.	Masculino Femenino
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.	Edades de mayor impacto en donde se presenta mucositis oral.	Rangos establecido por SPSS
<b>Raza</b>	Grupos en los que se puede dividir las personas de acuerdo a determinados rasgos comunes que se transmiten hereditariamente.	Predisposición del desarrollo de mucositis según la raza del paciente	Blanco Cholo Mestizo Indígena Afroamericano

---

Variables Clínicas

**VARIABLES CLÍNICAS**

<b>VARIABLE</b>	<b>CONCEPTO</b>	<b>DIMENSIÓN</b>	<b>RANGO</b>
<b>APP</b>	Antecedentes patológicos personales.	Presencia de comorbilidades en pacientes con mucositis oral.	Hipertensión Arterial Diabetes Mellitus 2 Otras HTA + DM2 HTA+ Otras DM2 + Otras HTA+DM2+Otras Ninguna
<b>IMC</b>	El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos.	Estado nutricional de los pacientes con mucositis oral.	Bajo peso (<18.4 kg/m <sup>2</sup> ) Normopeso (18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup> ) Sobrepeso (25-29.9 kg/m <sup>2</sup> ) Obesidad I (30-34.9 kg/m <sup>2</sup> ) Obesidad II (35-39.9 kg/m <sup>2</sup> )

			Obesidad III (>40 kg/m <sup>2</sup> )
<b>% Pérdida de peso</b>	Es el cambio de peso reciente (aproximadamente los últimos 6 meses) con relación al peso usual.	Pérdida de peso en pacientes con mucositis oral según su severidad.	Ninguna Pérdida No Significativa Pérdida significativa de peso Pérdida severa de peso
<b>Radioterapia</b>	Tratamiento de las enfermedades, y especialmente del cáncer, mediante radiaciones.	Presencia de radiación y severidad de mucositis oral.	Si No
<b>Quimioterapia</b>	Tratamiento del cáncer con productos químicos.	Exposición a citotóxicos de los pacientes y el desarrollo y severidad de mucositis oral.	Si No
<b>Tipo de cáncer</b>	Tipo de neoplasia que presenta el paciente.	Tipo de cáncer y su predisposición a desarrollar mucositis oral.	Mieloma: 1 Linfoma: 2 Leucemia: 3

<b>Tipo de paciente</b>	Pacientes a los que se les administró o no glutamina.	Administración de glutamina y severidad de mucositis oral.	Glutamina: 1 No glutamina: 2
<b>Mucositis</b>	Inflamación de la mucosa oral causada por exposición a Radioterapia o quimioterapia en pacientes oncológicos	Severidad del grado de mucositis presentado por el paciente.	Grado I Grado II Grado III Grado IV
<b>Tiempo de recuperación.</b>	Número de días en los cuales se evidencio la resolución de mucositis oral.	Administración de L-glutamina y tiempo de recuperación de mucositis oral.	Número de días de recuperación.
<b>Analgésico</b>	Utilización de medicamentos para aliviar el dolor producido por la mucositis oral.	Administración de L-glutamina y utilización de analgésico.	Si No
<b>Infección</b>	Desarrollo de cuadro infeccioso bacteriano, vírico o micótico.	Administración de L-glutamina y presencia de infección.	Si No
<b>Dieta hospitalaria</b>	Tipo de dieta prescrita por el médico especialista en nutrición clínica.	Grado de mucositis oral y tipo de dieta hospitalaria.	Dieta líquida Dieta blanda Dieta general Nutrición enteral (NE)



			Nutrición parenteral (NPT)
			No refiere
<b>Diferencia glóbulos blancos</b>	Diferencia en el recuento de glóbulos blancos a partir de las mediciones realizadas.	Recuento de glóbulos blancos.	Número de glóbulos blancos x 10 <sup>3</sup> /uL
<b>Diferencia Linfocitaria</b>	Diferencia en el recuento de linfocitos a partir de las mediciones realizadas.	Recuento de linfocitos.	Número de linfocitos x 10 <sup>3</sup> /uL
<b>Diferencia Monocitos</b>	Diferencia en el recuento de monocitos a partir de las mediciones realizadas.	Recuento de monocitos.	Número de monocitos x 10 <sup>3</sup> /uL
<b>Diferencia Neutrófilos</b>	Diferencia en el recuento de neutrófilos a partir de las mediciones realizadas.	Recuento de neutrófilos.	Número de neutrófilos x 10 <sup>3</sup> /uL

Variables Socioeconómicas.

<b>VARIABLES SOCIOECONOMICAS</b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>CONCEPTO</b>	<b>DIMENSIÓN</b>	<b>RANGO</b>
<b>Residencia</b>	Lugar en que se reside, Casa en que se vive.	Lugar de residencia y su afectación en la presencia de mucositis.	Urbano  Urbano Marginal  Rural
<b>Instrucción</b>	Caudal de conocimientos adquiridos.	Nivel de estudios académicos y su impacto en la aparición de mucositis.	Analfabeto  Primaria  Secundaria  Superior

## **7. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

### **7.1. Justificación de la elección del diseño**

El estudio planteado presenta un enfoque cuantitativo debido a que utilizará la recolección de datos para comprobar la hipótesis planteada en base a la medición numérica y el análisis estadístico para poder exponer los resultados obtenidos (Hernández Sampieri, Fernández Collado, Baptista Lucio, Méndez Valencia, & Mendoza Torres, 2014, p. 4). El método a utilizar es el razonamiento deductivo, el cual se caracteriza por partir de una teoría o pensamiento general y de ahí se desprenden razonamientos lógicos denominados hipótesis que serán sometidos a prueba para determinar su veracidad. La investigación es de carácter observacional, no experimental ya que no se manipulará ninguna variable. Presenta un alcance correlacional, ya que se determinará la relación que existe entre la administración intravenosa del aminoácido y el tiempo de recuperación de mucositis oral, así como su asociación con otras variables. Se recolectará datos significativos a partir de las fichas clínicas de la muestra seleccionada en el periodo 2009-2017, por lo que es un estudio retrospectivo de tipo longitudinal ya que se realizó un seguimiento en el tiempo a ciertas variables.

### **7.2. Población y muestra**

La población a estudiar serán los pacientes de la Unidad de trasplante de médula ósea (UTMO) que hayan desarrollado mucositis que hayan asistido al Hospital Dr. Juan Tanca Marengo durante el período 2009-2017. Durante el período mencionado se presentaron 230 casos de pacientes con trasplante de médula ósea, de los cuales fueron tomados todos los pacientes a los que se les administró la ampolla Dipeptiven (dipéptido alanil-glutamina, 13g de L-Glutamina en solución al 20%) y que cumplían con los criterios de inclusión. La muestra seleccionada fue dividida en dos grupos, un grupo de pacientes con mucositis a los cuales se haya administrado Dipeptiven, y otro grupo al cual no se le administró dicho dipéptido.

En la investigación planteada se utilizó un muestreo no probabilístico por conveniencia ya que se realizó una selección de pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión durante el periodo establecido (Supo, 2015, p. 46). Después de realizar el proceso de selección de datos la muestra no probabilística para el estudio fue de 50 pacientes, de los cuales 25 conforman el grupo glutamina y 25 pertenecen al grupo no glutamina.

### **7.2.1. Criterios de inclusión**

Pacientes de UTMO del Hospital Dr. Juan Tanca Marengo en el periodo 2009-2017.

Pacientes con trasplante de médula ósea que recibieron tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia.

Pacientes que hayan desarrollado mucositis oral.

### **7.2.2. Criterios de exclusión**

Pacientes con patologías hepáticas.

Pacientes con enfermedades que afecten al sistema inmune (VIH).

Mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

Pacientes pediátricos (0-17 años).

## **7.3. Técnicas e instrumentos de recogida de datos**

### **7.3.1. Técnicas**

En el presente estudio se llevó acabo la técnica de investigación documental informativa, la cual se caracteriza en la recolección y análisis de datos e información de un determinado grupo poblacional, contenida en documentos legales (historias clínicas) propias de la institución donde se realiza la investigación (Supo, 2015, p. 50). Los datos recolectados son de tipo secundario debido a que formaban parte de la base de datos del Hospital Dr. Juan Tanca Marengo.

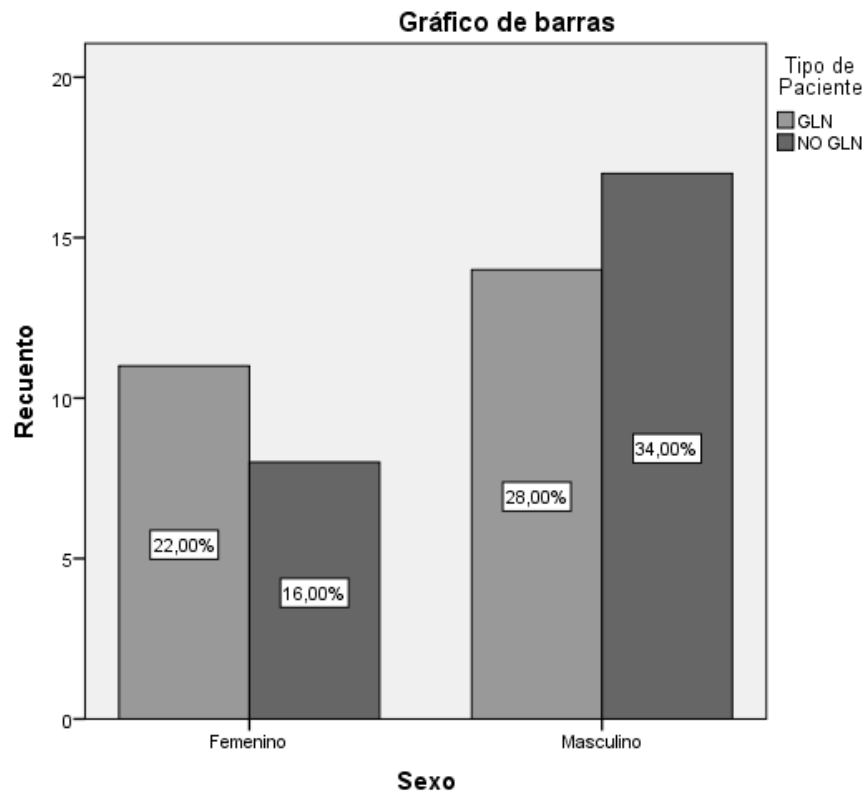
La descripción de los datos se realiza mediante la presentación de tablas de frecuencia, de contingencia y por la obtención de medidas de tendencia central y de dispersión. Para determinar la normalidad en la distribución de los datos se utilizó el test Shapiro-Wilk. Para establecer la relación existente entre variables categóricas con distribución no normal se utilizó la prueba estadística U de Mann-Whitney, mientras que para las variables mencionadas con distribución normal se usó la prueba T-student para muestras independientes. Se utilizó la prueba estadística Chi cuadrado ( $X^2$ ) para relacionar variables cualitativas. Se consideró un intervalo de confianza del 95%.

### **7.3.2. Instrumentos**

La recolección de datos fue ejecutada desde mayo hasta julio del año 2017 en el Hospital Dr. Juan Tanca Marengo (Instituto Oncológico Nacional Sociedad de lucha contra el cáncer), a través de la revisión de fichas clínicas electrónicas del período 2009-2017, tomando en cuenta los datos más relevantes según las variables previamente planteadas. Como método de organización y sistematización de los datos recolectados a partir de las variables preestablecidas, se utilizó Microsoft Office Excel 2013. El análisis estadístico de la base de datos fue realizado a partir del programa IBM SPSS Statistics versión 23.

## 8. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

### 8.1. Análisis e Interpretación de Resultados



*Figura 6.* Sexo. Se puede observar que a partir de la muestra estudiada (N=50), el 38% representa a la población femenina en la cual el 22% pertenece al grupo GLN y el 16% al grupo NO GLN. La población masculina conforma el 62% donde el 28% es parte del grupo GLN y el 34% en el grupo NO GLN.

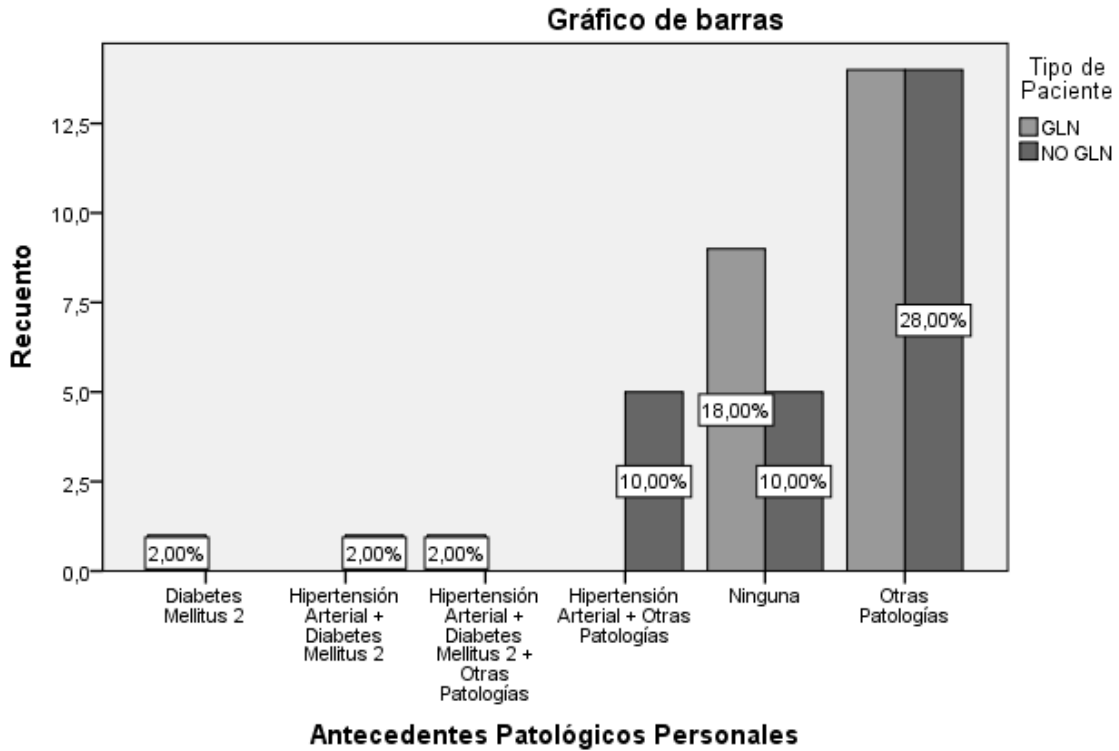
Tabla 3

*Edad*

<b>Estadísticos</b>		
Edad		
N	Válido	50
	Perdidos	0
Media	39,56	
Mediana	39,00	
Moda	28	
Desviación estándar	15,307	
Rango	50	
Mínimo	18	
Máximo	68	

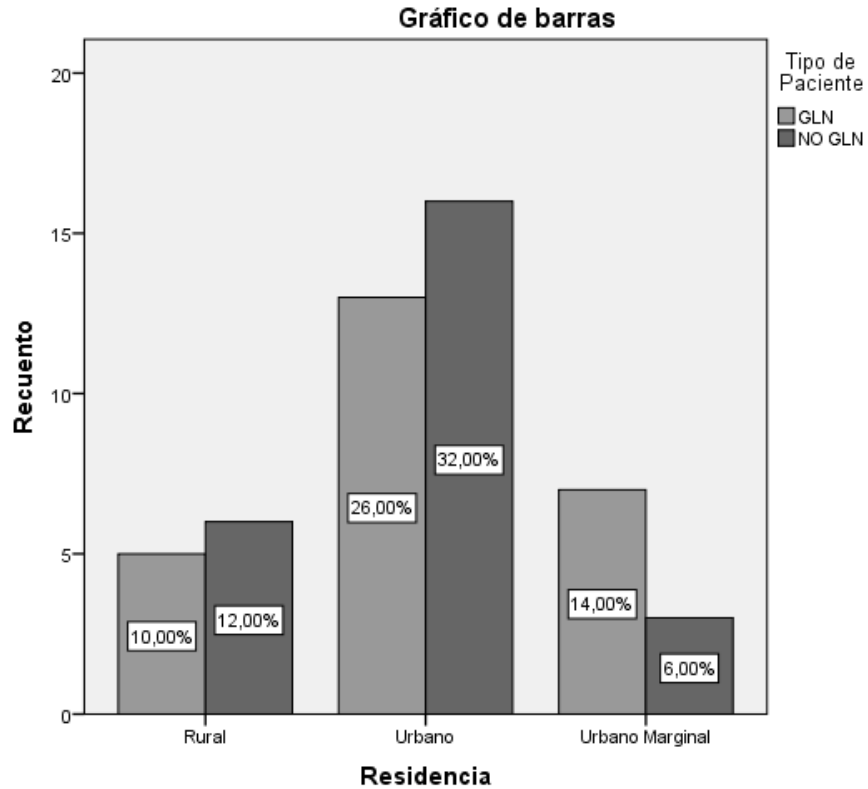
<b>Edad (agrupado)</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	<= 25	13	26,0	26,0
	26 - 31	8	16,0	42,0
	32 - 37	3	6,0	48,0
	38 - 43	3	6,0	54,0
Válido	44 - 50	7	14,0	68,0
	51 - 56	7	14,0	82,0
	57 - 62	6	12,0	94,0
	63+	3	6,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0

Nota: En la tabla se puede observar que de la muestra analizada (N=50), la media de edad fue 39,58 años y la moda 28 años. Se puede observar también que existió una mayor frecuencia en pacientes menores de 25 años.

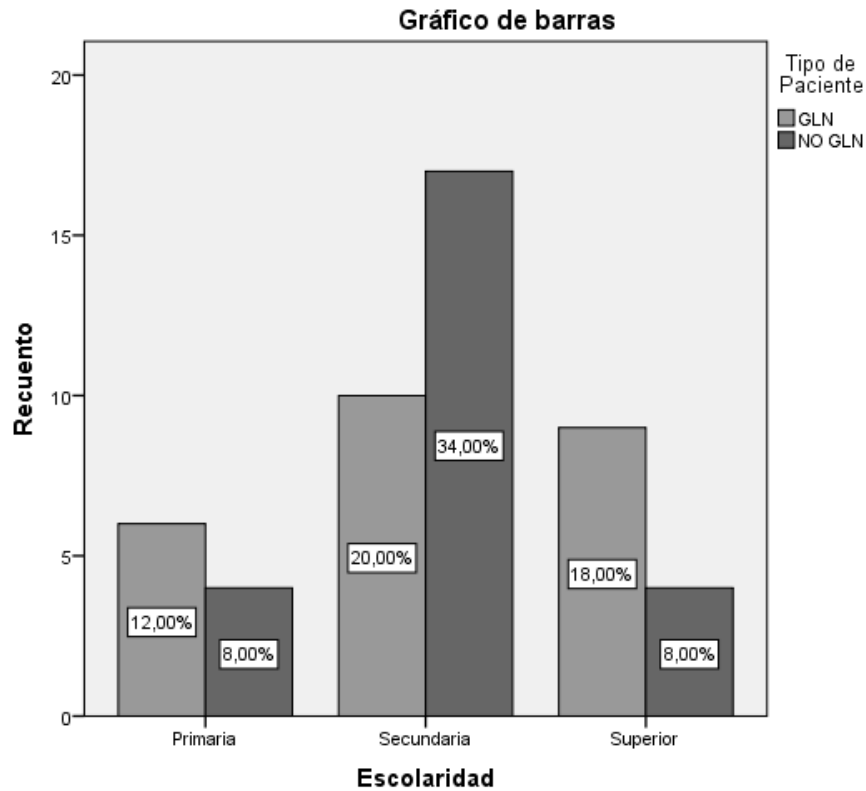


*Figura 7.* Antecedentes patológicos personales. Nos indica que la presencia de comorbilidades como Diabetes Mellitus 2 e Hipertensión Arterial no fue significativa en la muestra estudiada (N=50). En el grupo NO GLN (n=25) hubo mayor incidencia de hipertensión arterial asociada a otras patologías (10%). Se puede observar que el grupo al que se le administró el aminoácido presentaba un mayor porcentaje de pacientes sin comorbilidades (18%) a diferencia del grupo al que no se suplementó.

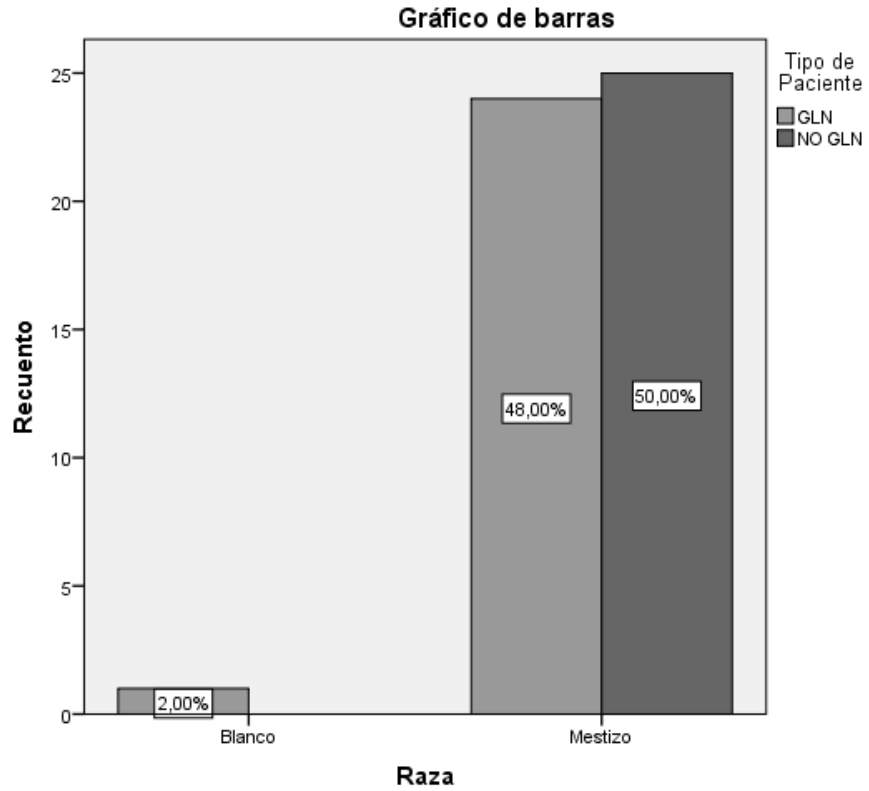




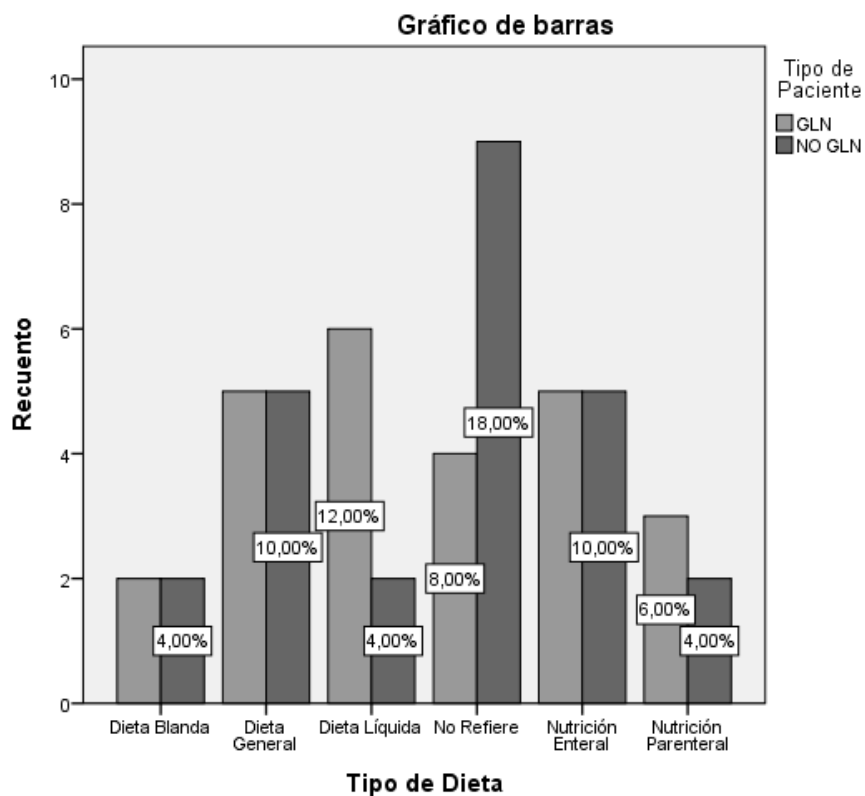
*Figura 8.* Residencia. Podemos observar la distribución de la muestra (N=50) según el área geográfica donde residen. El 58% de los pacientes pertenecía al área urbana, el 22% al área rural y el 20 al área urbano marginal. Se puede notar que en el área urbano marginal se presentaron mayores casos de mucositis oral con administración de L-glutamina (14%) a diferencia del área rural y urbana donde hubo una mayor cantidad de pacientes a los que no se le suplementó el aminoácido.



*Figura 9.* Escolaridad. El gráfico sobre la escolaridad de los pacientes del estudio nos indica que de la muestra estudiada (N=50) el 54% refirió haber cursado la secundaria, predominando en el grupo NO GLN. La instrucción superior fue referida en mayor cantidad por pacientes del grupo GLN (n=25, 18%), lo mismo que ocurrió con la instrucción primaria (n=25,12%).



*Figura 10.* Raza. El gráfico 10 nos indica la distribución de razas en la muestra estudiada (N=50) observando que casi la totalidad de los pacientes se consideraron de raza mestiza (98%) y sólo el 2% se consideró de raza blanca.



*Figura 11.* Tipo de Dieta. A partir del gráfico se observa que en el grupo GLN la dieta con mayor prescripción fue la dieta líquida (12%), mientras que en el grupo NO GLN el 18% de las fichas clínicas revisadas no referían el tipo de dieta. La necesidad de nutrición parenteral fue mayor en el grupo GLN (6%), mientras que los casos de nutrición enteral fueron iguales en ambos grupos (10%).

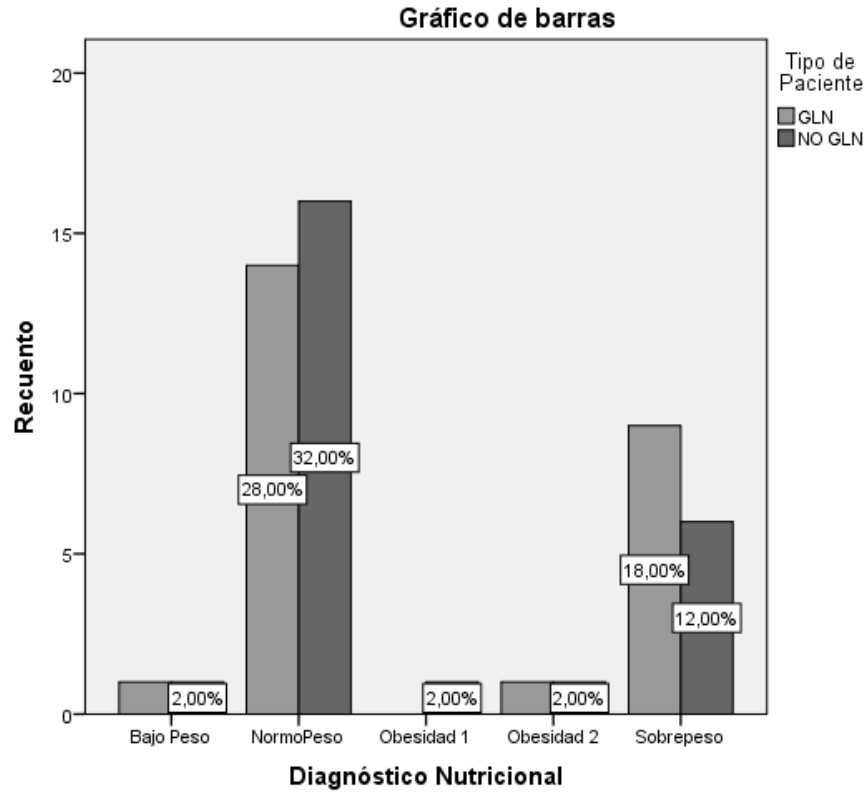
Tabla 4

*Descripción de Variables Peso, Talla e Índice de Masa Corporal*

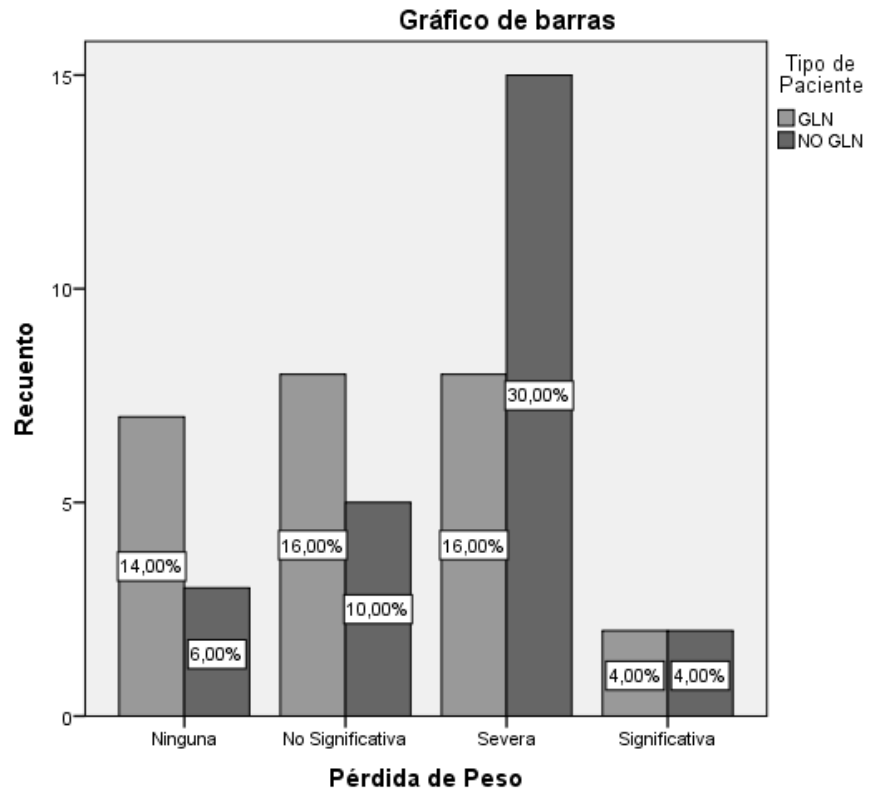
<b>Estadísticos</b>				
		Peso (Kg)	Talla (cm)	Índice de Masa Corporal (Kg/m <sup>2</sup> )
N	Válido	50	50	50
	Perdidos	0	0	0
Media		64,1140	1,6264	24,2378
Mediana		61,5000	1,6200	23,9235
Moda		61,00 <sup>a</sup>	1,62 <sup>a</sup>	16,28 <sup>a</sup>
Desviación estándar		12,77379	,09244	4,15523
Rango		72,00	,39	20,83
Mínimo		45,00	1,44	16,28
Máximo		117,00	1,83	37,11

a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.

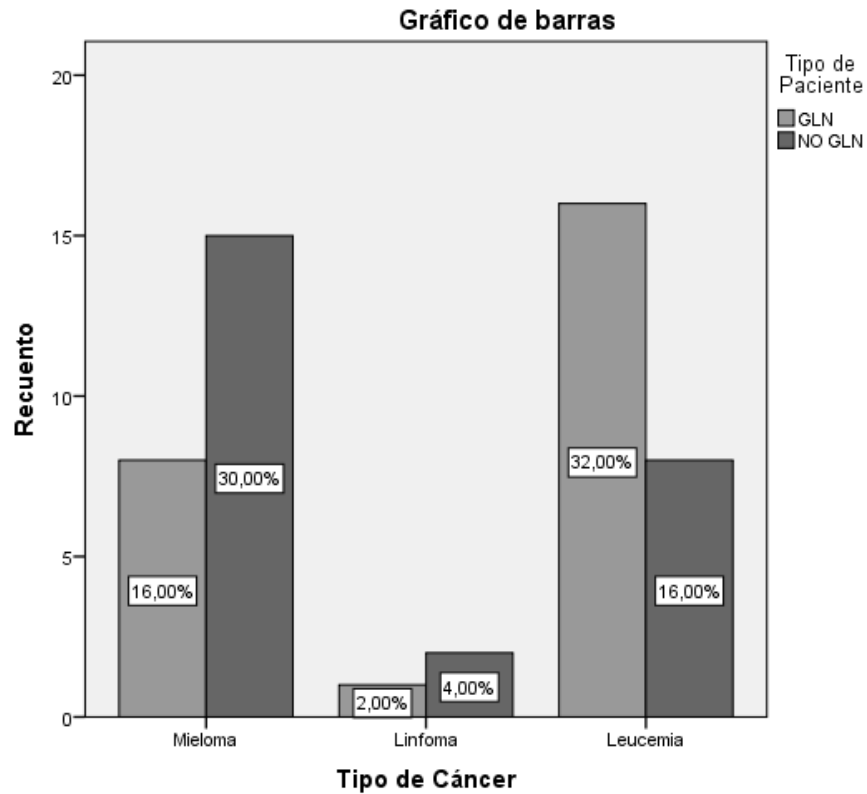
Nota: En la tabla podemos observar, que de la muestra analizada (N=50), la media de la variable Peso fue 64,11kg, para la variable Talla 1,62cm y para la variable Índice de Masa Corporal (IMC) 24,23kg/m<sup>2</sup>.



*Figura 12.* Diagnóstico Nutricional. A partir de gráfico, de la muestra estudiada (N=25) el 60% de los pacientes estudiados se encontraron en normopeso, presentándose un mayor número en el grupo NO GLN (n=16, 32%). La presencia de sobrepeso fue mayor a la de bajo peso y obesidad, representando el 18% en el grupo GLN y el 12% en el grupo NO GLN.



*Figura 13.* Porcentaje de pérdida de peso. A partir del gráfico, se puede observar que de la muestra estudiada (N=50) el 46% presentó una pérdida de peso severa, siendo el grupo NO GLN el de mayor impacto (n=25, 30%).



*Figura 14.* Tipo de Cáncer. Según el gráfico, se puede observar que la muestra estudiada (N=25) se dividió en tres grupos principales según las patologías presentadas. Las leucemias representaron el 48% con mayor predominio en el grupo GLN (n=25,32%). El 46% de los pacientes estudiados pertenecían al grupo de los mielomas, siendo el grupo NO GLN el de mayor impacto en esta neoplasia (n=25, 30%). La presencia de linfoma fue minoritaria representando el 6% de la muestra total, con mayor presencia en el grupo NO GLN (n=25, 4%).





*Figura 15.* Grado de Mucositis. A partir del gráfico, se pudo observar que en los pacientes estudiados (N=25) el 12% presentó mucositis grado I, el 40% presentó mucositis grado II, mucositis grado III se encontró en un 40% y el 8% cursó con mucositis grado IV. En ambos grupos se presentaron los mismos casos con el mismo grado de severidad.

Tabla 5

*Radioterapia*

<b>Tabla cruzada Radioterapia*Tipo de Paciente</b>					
		Tipo de Paciente		Total	
		GLN	NO GLN		
Radioterapia	No	Recuento	20	24	44
		% dentro de Tipo de Paciente	80,0%	96,0%	88,0%
	Si	Recuento	5	1	6
		% dentro de Tipo de Paciente	20,0%	4,0%	12,0%
Total		Recuento	25	25	50
		% dentro de Tipo de Paciente	100,0%	100,0%	100,0%

Nota: En la presente tabla se puede observar que de los pacientes estudiados (N=50), el 88% no recibió radioterapia como tratamiento antineoplásico.

Tabla 6

*Quimioterapia*

		Tabla cruzada Quimioterapia*Tipo de Paciente			
		Tipo de Paciente		Total	
		GLN	NO GLN		
		Quimioterapia	Si	Recuento	25
% dentro de Tipo de Paciente	100,0%			100,0%	100,0%
Total		Recuento	25	25	50
		% dentro de Tipo de Paciente	100,0%	100,0%	100,0%

Nota: En la presente tabla se puede observar que de los pacientes estudiados (N=50), el 100% recibió quimioterapia como tratamiento antineoplásico.

Tabla 7

*Número de dosis*

<b>Estadísticos<sup>a</sup></b>		
Número de Dosis		
N	Válido	25
	Perdidos	0
Media		6,80
Mediana		7,00
Moda		7
Desviación estándar		1,756
Rango		7
Mínimo		3
Máximo		10
a. Tipo de Paciente = GLN		

<b>Número de Dosis<sup>a</sup></b>					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	3	1	4,0	4,0	4,0
	5	5	20,0	20,0	24,0
	6	3	12,0	12,0	36,0
	7	12	48,0	48,0	84,0
	10	4	16,0	16,0	100,0
	Total	25	100,0	100,0	
a. Tipo de Paciente = GLN					

Nota: En la tabla se muestra que la media de dosis de ampollas de Dipeptiven utilizada en el grupo GLN fue de  $6,80 \pm 1,75$ . El rango de dosis fue 7 ampollas, siendo la dosis mínima 3 ampollas y la dosis máxima 10 ampollas.

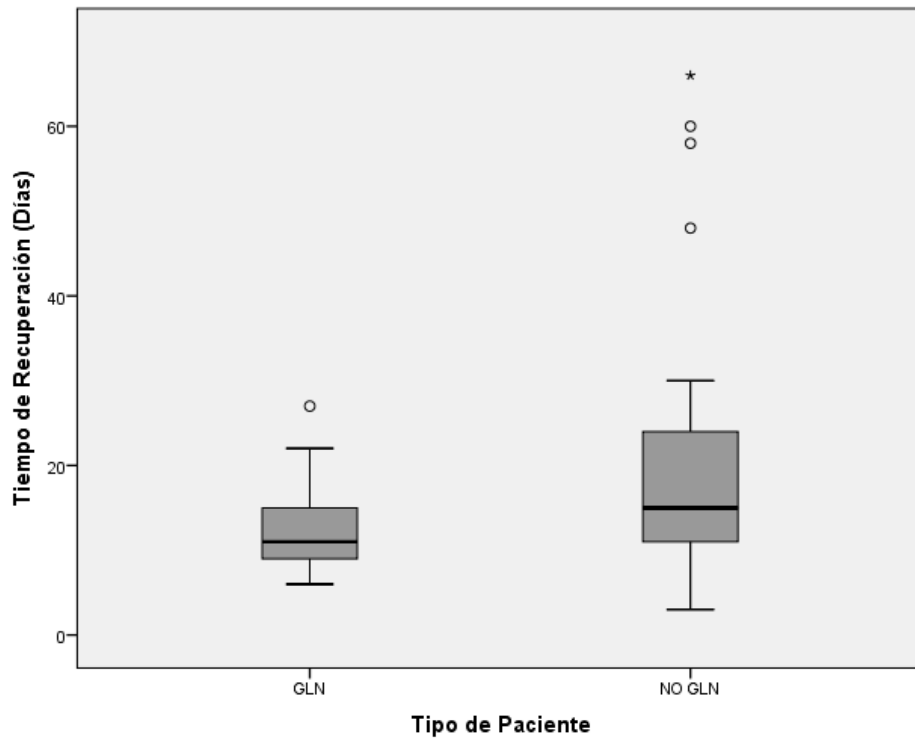
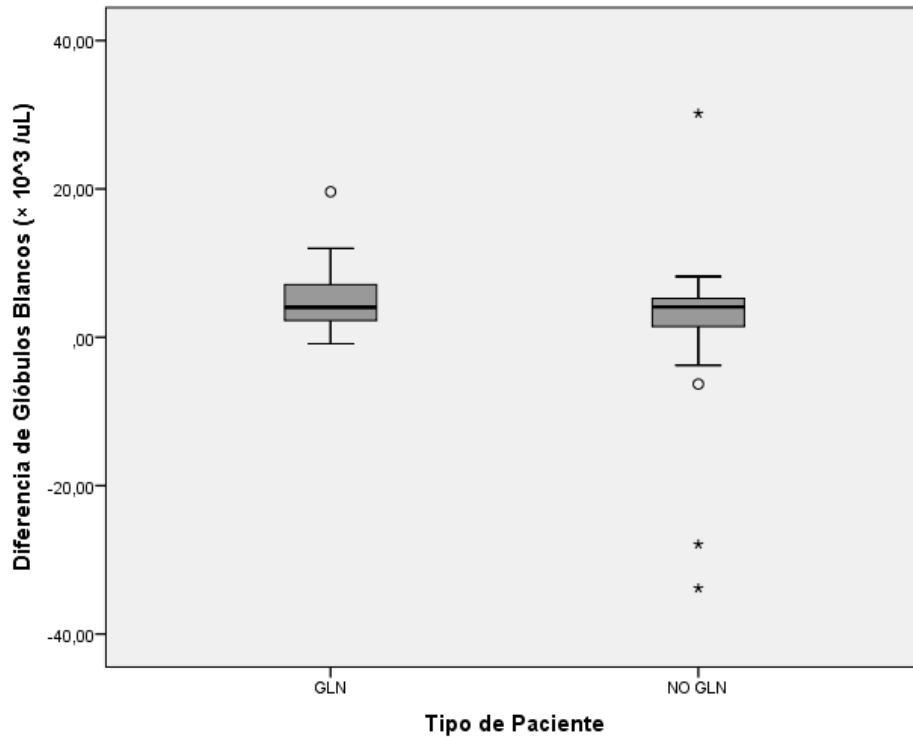
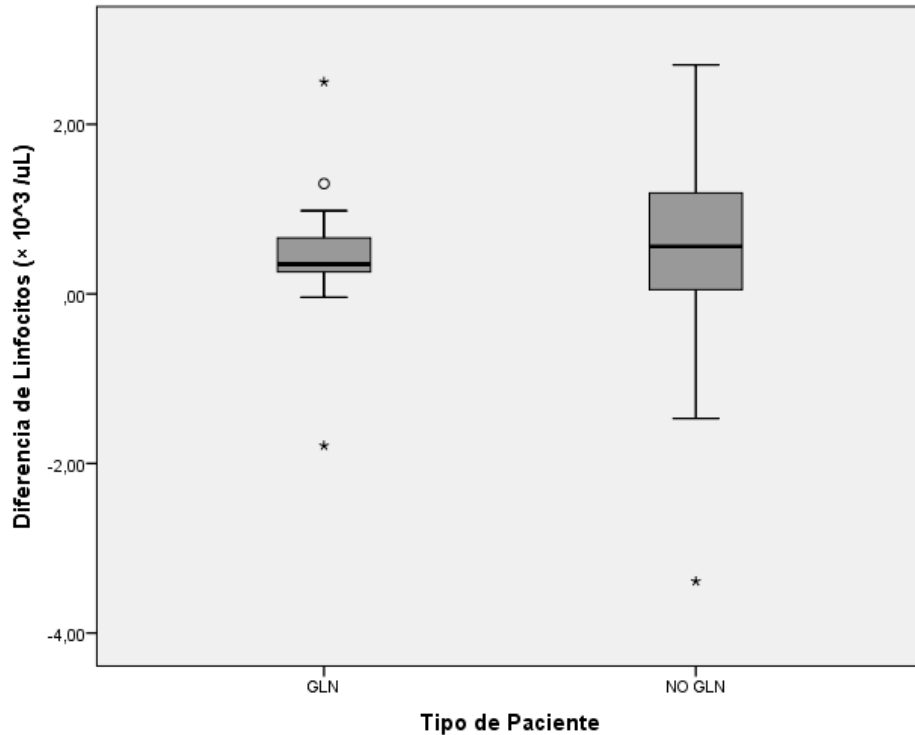


Figura 16. Relación entre la Administración de L-Glutamina y el tiempo de recuperación. En la Ilustración 16 se realizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para muestras con distribución no normal para comprobar la relación entre la administración de L-Glutamina y el tiempo de recuperación en cada grupo de pacientes (n=25), en la cual se obtuvo un resultado de 211,500 ( $p=,04$ ), comprobando que existe diferencia entre ambos grupos. La media de tiempo para el grupo GLN fue de  $12,48 \pm 5,11$  mientras que para el grupo No GLN fue de  $21,32 \pm 17,81$ . Se pudo observar que la distribución de los datos en el grupo GLN es menor y más cerca a la mediana a diferencia de grupo NO GLN en el cuál existe mayor dispersión.



*Figura 17.* Relación entre la Administración de L-Glutamina y el aumento de Glóbulos Blancos. Se puede observar el grado de relación entre la administración de L-Glutamina y el aumento de Glóbulos Blancos en cada grupo de pacientes (n=25), la cual fue obtenida por medio de la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para muestras con distribución no normal en la cual se obtuvo un resultado de 263,500 (p=,342), rechazando la relación entre ambas variables. La media del recuento de Glóbulos Blancos para el grupo GLN fue de  $4,94 \pm 4,40$  mientras que para el grupo No GLN fue de  $1,43 \pm 11,66$ . A pesar de no existir una relación significativa entre las dos variables se puede observar que en el grupo GLN existe una mayor distribución de datos sobre la mediana (Me=4,05) por lo tanto un mayor recuento celular a diferencia del grupo NO GLN donde existe una mayor concentración de datos bajo la mediana (Me=4,08).



*Figura 18.* Relación entre la Administración de L-Glutamina y el aumento de Linfocitos. Se observa que a partir de una N=50 pacientes se realizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para comprobar la relación entre la administración de L-Glutamina y el aumento de células linfocitarias, en la cual se obtuvo un resultado de 271,000 ( $p=,421$ ), comprobando que no existe relación entre las variables analizadas. La media de tiempo para el grupo GLN fue de  $0,44 \pm 0,69$  mientras que para el grupo No GLN fue de  $0,52 \pm 1,21$ . A pesar de no existir una relación significativa entre las dos variables se puede observar que en el grupo GLN existe una mayor distribución de datos sobre la mediana ( $Me=0,35$ ) por lo tanto un mayor recuento celular a diferencia del grupo NO GLN donde existe una mayor concentración de datos bajo la mediana ( $Me=0,56$ ).

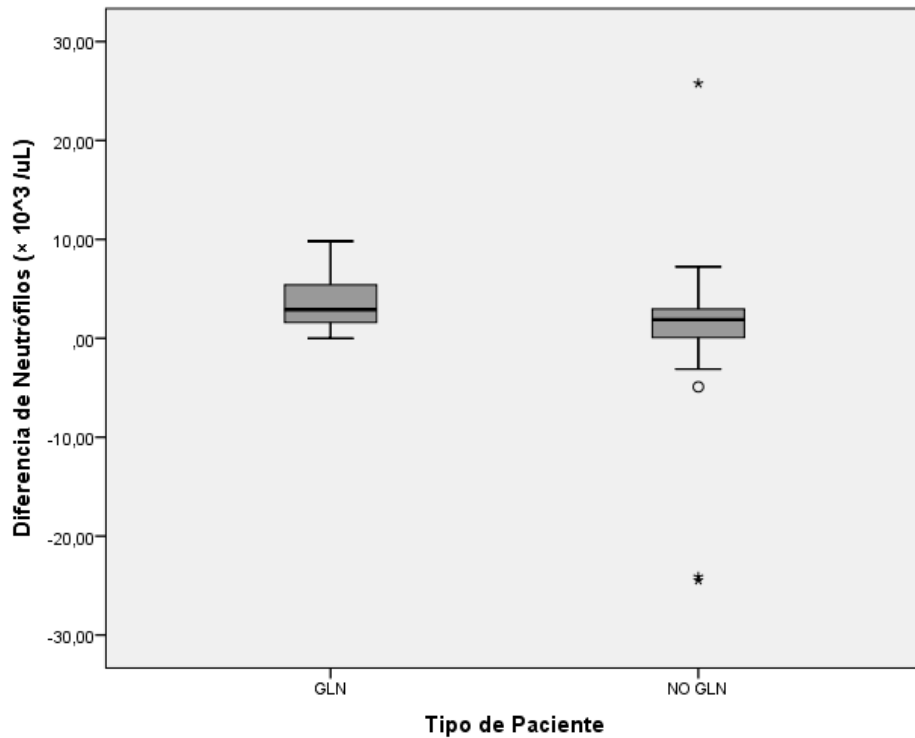


Figura 19. Relación entre la Administración de L-Glutamina y el aumento de neutrófilos. Se puede observar el grado de relación entre la administración de L-Glutamina y el aumento de Neutrófilos en cada grupo de pacientes (n=25), la cual fue obtenida por medio de la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para muestras con distribución no normal en la cual se obtuvo un resultado de 219,000 ( $p=,07$ ), rechazando la relación entre ambas variables. La media del recuento de Glóbulos Blancos para el grupo GLN fue de  $3,38 \pm 2,48$  mientras que para el grupo No GLN fue de  $0,66 \pm 9,36$ . A pesar de no existir una relación significativa entre las dos variables se puede observar que en el grupo GLN existe una mayor distribución de datos sobre la mediana ( $Me=2,89$ ) por lo tanto un mayor recuento celular a diferencia del grupo NO GLN donde existe una mayor concentración de datos bajo la mediana ( $Me=1,88$ ).



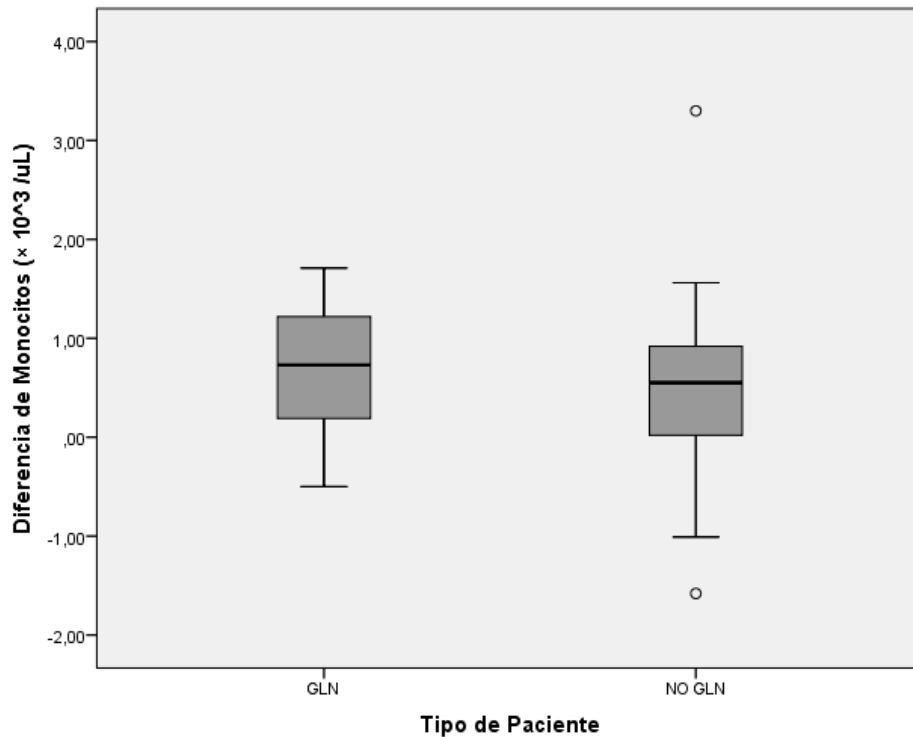


Figura 20. Relación entre la Administración de L-Glutamina y el aumento de monocitos. Se puede observar el grado de relación entre la administración de L-Glutamina y el aumento en la Diferencia de Monocitos en cada grupo de pacientes (n=25), la cual fue obtenida por medio de la prueba T- Student para muestras independientes ( $t=,911$ ,  $p=,367$ ), rechazando la relación entre ambas variables. La media de la Diferencia de Monocitos para el grupo GLN fue de  $0,72 \pm 0,62$  mientras que para el grupo No GLN fue de  $0,51 \pm 0,95$ . A pesar de no existir una relación significativa entre las dos variables se puede observar que en el grupo GLN existe una mayor distribución de datos sobre la mediana ( $Me=0,73$ ) por lo tanto un mayor recuento celular a diferencia del grupo NO GLN donde existe una mayor concentración de datos bajo la mediana ( $Me=0,55$ ).

Tabla 8

*Relación entre la administración de Glutamina y el desarrollo de infección*

<b>Tabla cruzada Infección*Tipo de Paciente</b>					
		Tipo de Paciente		Total	
		GLN	NO GLN		
Infección	No	Recuento	18	18	36
		% dentro de Tipo de Paciente	72,0%	72,0%	72,0%
	Si	Recuento	7	7	14
		% dentro de Tipo de Paciente	28,0%	28,0%	28,0%
Total	Recuento	25	25	50	
	% dentro de Tipo de Paciente	100,0%	100,0%	100,0%	

Nota: En la tabla se puede observar el desarrollo de Infección en cada grupo de pacientes (n=25). Su relación fue obtenida por medio de la prueba Chi-cuadrado ( $\chi^2=,000$ ,  $p=1,0$ ), rechazando la relación entre ambas variables debido a que en los dos grupos se presentaron el mismo número de casos. Por lo tanto no existe una diferencia significativa en el desarrollo de infecciones en ambos grupos.

Tabla 9

*Relación entre la administración de Glutamina y el uso de analgésicos*

<b>Tabla cruzada Analgésico*Tipo de Paciente</b>					
		Tipo de Paciente		Total	
		GLN	NO GLN		
Analgésico	No	Recuento	12	15	27
		% dentro de Tipo de Paciente	48,0%	60,0%	54,0%
	Si	Recuento	13	10	23
		% dentro de Tipo de Paciente	52,0%	40,0%	46,0%
Total	Recuento	25	25	50	
	% dentro de Tipo de Paciente	100,0%	100,0%	100,0%	

Nota: En la tabla se puede observar el uso de analgésicos en cada grupo de pacientes (n=25). Su relación fue obtenida por medio de la prueba Chi-cuadrado ( $\chi^2=,725$ ,  $p=,394$ ), rechazando la relación entre ambas variables debido a que en los dos grupos se presentaron el mismo número de casos. Por lo tanto no existe una diferencia significativa en el uso de analgésicos en ambos grupos.

## 9. CONCLUSIONES

A partir del estudio observacional, cuyo objetivo fue comparar los efectos de la suplementación intravenosa de L-Glutamina en pacientes con trasplante de médula ósea que desarrollaron mucositis oral en el Hospital Dr. Juan Tanca Marengo, se puede concluir que:

- De la población estudiada, se observa un mayor número de pacientes masculinos que femeninos, los cuales se identificaron como mestizos, también tenían diversas comorbilidades asociadas. El promedio de edad de la muestra fue de 39,5 años. La zona más común de residencia fue la urbana y la mayoría de la población refirió haber alcanzado una instrucción educativa secundaria.
- El peso, talla e IMC promedio de la muestra fue de 64,11kg, 1,62cm y 24,3kg/m<sup>2</sup> respectivamente, por lo que la mayoría se encontraba en un estado nutricional normal. También se pudo observar que según el diagnóstico del porcentaje de pérdida de peso, existió una frecuencia elevada de pérdida de peso severa especialmente en el grupo No GLN, esto puede deberse al mayor tiempo de recuperación de la mucositis oral, lo que conlleva a una disminución de la ingesta alimentaria por parte del paciente. Esto a largo plazo puede provocar un estado nutricional deficiente, considerando también la pérdida de peso propia de un paciente oncológico. Según el tipo de dieta referido en la historia clínica, la de mayor prescripción fue la dieta líquida.
- De los 50 casos estudiados, hubo una mayor incidencia de grado II y III de mucositis oral, esto debido a que el 100% de la población recibió tratamiento de Quimioterapia y solo un 12% radioterapia. La mediana de número de dosis de Dipeptiven aplicadas al grupo GLN fue 7.
- Existió una relación entre la administración de L-Glutamina y el tiempo de recuperación, siendo la media de tiempo en el grupo GLN 12,48 días versus 21,32 días para el grupo No GLN. A partir de estos resultados puede determinarse que existe un menor tiempo de hospitalización para los pacientes que son suplementados con L-Glutamina, lo que se

traduce en una disminución de gastos hospitalarios y mejora de la fármaco-economía.

- No existió relación entre la administración de L-Glutamina y el recuento de células inmunitarias. Sin embargo, se observó una mayor celularidad en los pacientes que fueron suplementados con L-Glutamina.
- No se observó una relación significativa entre el uso de analgésicos o el desarrollo de infecciones y el uso de L-Glutamina en los pacientes con mucositis oral.

Por lo que se rechaza la hipótesis nula ya que no existe evidencia estadística para rechazar la relación entre la suplementación intravenosa de L-Glutamina y el mejoramiento del paciente con mucositis oral.

## 10. RECOMENDACIONES

Basado en las conclusiones del estudio, se puede recomendar la suplementación intravenosa de L-Glutamina en pacientes con mucositis oral, no solo en pacientes que hayan sido sometidos a trasplante de médula ósea, sino también en otros tipos de cáncer que reciban como tratamiento quimioterapia y radioterapia. Sin embargo, es recomendable la realización de diversos estudios de carácter prospectivo, para poder determinar la eficacia de la ampolla en condiciones en las que las variables puedan ser controladas, lo que se traducirá en mejores resultados para la investigación. Al conocer las diversas funciones que cumple la L-Glutamina en el organismo, es conveniente ampliar el campo de investigación a diversas patologías con un estrés alto y que perjudiquen al estado nutricional del paciente, entre estas podemos mencionar enfermedades que provoquen inmunodeficiencias como VIH, pancreatitis aguda, recién nacidos con bajo peso, entre otras.

Una de las limitantes de la investigación fue la poca intervención del nutricionista en el equipo médico. Basados en este criterio podemos sugerir la integración del nutricionista al equipo de salud, para prevenir el deterioro nutricional de los pacientes oncológicos desde el inicio del tratamiento.

## 11. PRESENTACIÓN DE PROPUESTA DE INTERVENCIÓN

Propuesta de implementación de la suplementación de L-glutamina en enfermedades catastróficas (cáncer).

### Planteamiento del problema

La mucositis oral es una de las complicaciones más frecuentes durante el tratamiento citotóxico con quimioterapia y radioterapia en pacientes con cáncer.

En los últimos años la comunidad científica ha estudiado al aminoácido glutamina como un agente de prevención y tratamiento de la patología mencionada, debido a las diversas funciones que ejerce sobre el organismo y los beneficios en la recuperación de la mucosa epitelial así como en el aspecto inmunológico.

En la población estudiada se pudo observar que existe una falta de inclusión de la L-glutamina en protocolos de prevención y tratamiento de mucositis oral, debido a que la prescripción se estableció cuando la presencia de mucositis ya se evidenciaba y en muchos casos cuando su severidad era evidente.

Uno de los limitantes en la recuperación de los pacientes con mucositis oral era la poca integración del nutricionista clínico en la evaluación nutricional integral de cada paciente, debido a la falta de derivaciones por parte del médico y a la ausencia de una historia clínica nutricional. Al ser una patología con gran impacto en el estado nutricional se debe priorizar la atención de estos pacientes por el departamento de nutrición, el cual está capacitado para prescribir la suplementación de glutamina en este tipo de pacientes cuando sea necesario.

La falta de estudios sobre el beneficio de la suplementación de L-Glutamina en pacientes con patologías crónicas como el cáncer así como la carencia de análisis sobre el costo-beneficio del uso de un dipéptido de

glutamina versus el costo hospitalario son factores que restringen su aplicación en el sistema de salud.

### **Objetivo General**

Establecer una propuesta de implementación de la suplementación de L-glutamina en enfermedades catastróficas (cáncer).

### **Objetivos Específicos**

- Fomentar la utilización de L-glutamina como prevención y tratamiento de mucositis oral en pacientes oncológicos.
- Promover la integración del nutricionista clínico al equipo médico, así como el uso de una historia clínica nutricional y la pronta evaluación del paciente.
- Observar el costo-beneficio de la suplementación de L-glutamina en relación al costo diario de hospitalización en el Hospital Dr. Juan Tanca Marengo.

### **Propuesta**

- Presentación y análisis de los resultados del estudio al departamento de docencia e investigación del Hospital Dr. Juan Tanca Marengo.
- Instrucción a los profesionales de salud del Hospital Dr. Juan Tanca Marengo, sobre los efectos de la suplementación de glutamina en mucositis oral.
- Inclusión de la suplementación de glutamina oral e intravenosa en los protocolos de prevención y tratamiento de mucositis oral en los pacientes que reciben quimioterapia y/o radioterapia.
- Capacitación a los profesionales de salud del Hospital Dr. Juan Tanca Marengo, sobre la importancia del nutricionista clínico en el equipo multidisciplinario de salud.
- Exposición del análisis costo-beneficio de la suplementación de glutamina en relación al costo diario de hospitalización al departamento de docencia e investigación de Hospital Dr. Juan Tanca Marengo.



- Realizar estudios prospectivos con control de variables para determinar de manera más exacta los efectos de la administración de L-glutamina en pacientes oncológicos con mucositis oral.

## REFERENCIAS

- Alonso, S., Soto, M., Alonso, J., Valledor, R., Del, A., & Miján de la Torre, A. (2014). Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer. *Nutrición Hospitalaria*, 29(2), 259-268. <https://doi.org/10.3305/nh.2014.29.2.7023>
- Anaya, R., Arenas, H., & Arenas, D. (2012). *Nutrición enteral y parental*. México, D.F.: McGraw-Hill.
- Araújo, S. N. M., Luz, M. H. B. A., Silva, G. R. F. da, Andrade, E. M. L. R., Nunes, L. C. C., & Moura, R. O. (2015). Cancer patients with oral mucositis: challenges for nursing care. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 23(2), 267-274. <https://doi.org/10.1590/0104-1169.0090.2551>
- Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., ... Preiser, J.-C. (2017). ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*, 36(1), 11-48. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>
- Asamblea Nacional de la República del Ecuador. Constitución de la República del Ecuador (2008).
- Asamblea Nacional de la República del Ecuador. Ley orgánica reformatoria a la ley orgánica de salud, para incluir el tratamiento de enfermedades raras o huérfanas y catastróficas., Pub. L. No. 67, 625 (2012).
- Asociación Europea contra el cáncer, & European Cancer League. Declaración conjunta sobre la promoción y cumplimiento de los derechos de los pacientes de cáncer. (2002).
- Cárdenas, R. C. (2000). Trasplante de médula ósea. *Médica Sur*, 7(2), 68-72.
- Chabner, B., Lynch, T. J., & Longo, D. L. (2015). *Harrison, manual de oncología*. México, D.F: McGraw-Hill Interamericana.
- Chang, Y.-H., Yu, M.-S., Wu, K.-H., Hsu, M.-C., Chiou, Y.-H., Wu, H.-P., ... Chao, Y.-H. (2017). Effectiveness of Parenteral Glutamine on

Methotrexate-induced Oral Mucositis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Nutrition and Cancer*, 69(5), 746-751. <https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1324995>

Chattopadhyay, S., Saha, A., Azam, M., Mukherjee, A., & Sur, P. K. (2014). Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: A prospective randomized study. *South Asian Journal of Cancer*, 3(1), 8-12. <https://doi.org/10.4103/2278-330X.126501>

Chaveli, B., & Bagán, J. V. (2016). Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 8(2), e201-e209. <https://doi.org/10.4317/jced.52917>

Duarte, M. (2012). Autologous bone marrow transplant. *Acta Medica Colombiana*, 37(4), 165-171.

Ferreiro, J., García, J. L., Barceló, R., & Rubio, I. (2003). Quimioterapia: efectos secundarios. *Gaceta Médica de Bilbao*, 100(2), 69-74. [https://doi.org/10.1016/S0304-4858\(03\)74432-1](https://doi.org/10.1016/S0304-4858(03)74432-1)

Gil, Á. (2010). Nuevos nutrientes en nutrición enteral y parenteral. En *Tratado de nutrición*. (Segunda, Vol. 4, pp. 205-232). Madrid: Panamericana.

Hernández Sampieri, R., Fernández Collado, C., Baptista Lucio, P., Méndez Valencia, S., & Mendoza Torres, C. P. (2014). *Metodología de la investigación* (Sexta). México, D.F.: McGraw-Hill Education.

Herrera, A. D., Alhambra, M. R., Manzano, G., Molina, M. J., Calañas, A., Bahamondez, R., ... Gálvez, M. A. (2015). [Use of glutamine in total parenteral nutrition of bone marrow transplant patients]. *Nutricion Hospitalaria*, 31(4), 1620-1624. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.4.8410>

Kuhn, K. S., Muscaritoli, M., Wischmeyer, P., & Stehle, P. (2010). Glutamine as indispensable nutrient in oncology: experimental and clinical evidence. *European Journal of Nutrition*, 49(4), 197-210. <https://doi.org/10.1007/s00394-009-0082-2>

- Lalla, R. V., Bowen, J., Barasch, A., Elting, L., Epstein, J., Keefe, D. M., ... The Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). (2014). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy: MASCC/ISOO Mucositis Guidelines. *Cancer*, 120(10), 1453-1461. <https://doi.org/10.1002/cncr.28592>
- Leung, H. W. C., & Chan, A. L. F. (2016). Glutamine in Alleviation of Radiation-Induced Severe Oral Mucositis: A Meta-Analysis. *Nutrition and Cancer*, 68(5), 734-742. <https://doi.org/10.1080/01635581.2016.1159700>
- Lin, M., Zhang, B., Yu, C., Li, J., Zhang, L., Sun, H., ... Zhou, G. (2014). L-Glutamate Supplementation Improves Small Intestinal Architecture and Enhances the Expressions of Jejunal Mucosa Amino Acid Receptors and Transporters in Weaning Piglets. *PLOS ONE*, 9(11), e111950. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111950>
- Longo, D. L., Kasper, D. L., Jameson, J. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., & Loscalzo, J. (2012). *Principios de medicina interna [de] Harrison*. (18a edición, Vol. 1). México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana.
- López, D. (2015, septiembre). *Eficacia de la glutamina como agente protector en la mucositis oral y radiodermatitis inducida por la radioterapia o radio/quimioterapia en el tratamiento del cancer de cabeza y cuello*. Universidad de Sevilla, Sevilla.
- Marsé, P., & Pérez, J. (2013). Glutamina en el paciente estresado. *NutrilInfo*, 1-10.
- McRae, M. (2017). Therapeutic benefits of glutamine: An umbrella review of meta-analyses. *Biomedical Reports*. <https://doi.org/10.3892/br.2017.885>
- Molina, S. M., & Estupiñan, J. R. (2010). Mucositis oral en el paciente con terapia antineoplásica. *Medicina U.P.B.*, 29(2), 135-143.

- Montero, A., Hervás, A., Morera, R., Sancho, S., Córdoba, S., Corona, J. A., ... Ramos, A. (2005). Control de síntomas crónicos: Efectos secundarios del tratamiento con Radioterapia y Quimioterapia. *Oncología (Barcelona)*, 28(3), 41-50.
- Murray, S. M., & Pindoria, S. (2017). WITHDRAWN: Nutrition support for bone marrow transplant patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD002920. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002920.pub4>
- National Cancer Institute. (2015). ¿Qué es el cáncer? [cgvArticle]. Recuperado 8 de septiembre de 2017, a partir de <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
- National Cancer Institute. (s. f.-a). Cánceres de cabeza y cuello [cgvFactSheet]. Recuperado 1 de julio de 2017, a partir de <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cabeza-cuello/hoja-informativa-cabeza-cuello>
- National Cancer Institute. (s. f.-b). Complicaciones orales de la quimioterapia y la radioterapia [pdqCancerInfoSummary]. Recuperado 1 de junio de 2017, a partir de <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectos-secundarios/boca-garganta/complicaciones-orales-pro-pdq>
- Ngeow, W. C., Chai, W. L., & Zain, R. B. (2011). Management of radiation therapy-induced mucositis in head and neck cancer patients. Part I: Clinical significance, pathophysiology and prevention. *Oncology Reviews*, 2(2), 102-113. <https://doi.org/10.4081/oncol.2008.102>
- Noe, J. E. (2009). L-Glutamine Use in the Treatment and Prevention of Mucositis and Cachexia: A Naturopathic Perspective. *Integrative Cancer Therapies*, 8(4), 409-415. <https://doi.org/10.1177/1534735409348865>
- Oliva, J. G., Pereyra, F., Suárez, J. P., Ríos, P., Breña, J., & Palacio, J. E. (2012). Eficacia de la glutamina parenteral en pacientes sometidos a

trasplante autólogo de médula ósea. *Nutricion Hospitalaria*, (1), 205–208. <https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.1.5541>

Organización de las Naciones Unidas. Declaración Universal de los derechos humanos. (1948).

Organización Mundial de la Salud. (2017, febrero). Cáncer. Recuperado 7 de junio de 2017, a partir de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>

Pabón, A., & Camacho, S. (2012). La mucositis oral, una complicación frecuente en pacientes con tratamiento oncológico: Revisión de literatura. *Revista Estomatología y Salud*, 20(1), 39-44.

Passweg, J. R., Baldomero, H., Bader, P., Bonini, C., Cesaro, S., Dreger, P., ... Mohty, M. (2016). Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplantation*, 51(6), 786-792. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.20>

Pérez, E., Reyes, A., Asbun, J., & Arteaga, J. I. (2015). EFFECTIVENESS OF IMMUNONUTRITION ON INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH CANCER; RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. *Nutricion Hospitalaria*, 32(4), 1676-1682. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.4.9507>

Pérez, L., Fernández, A., Valero, M. A., Gomis, P., León, M., & Herreros, A. (2010). Parenteral nutrition supplemented with glutamine in patients undergoing bone marrow transplantation. *Nutricion Hospitalaria*, 25(1), 49-52.

Rajendram, R., Preedy, V. R., & Patel, V. B. (Eds.). (2015). *Glutamine in clinical nutrition*. New York: Humana Press.

Rico, M. del C. M., Herrera, I. P., Giraldo, V. G., Aguirre, J. O., & Ayala, J. O. (2014). Prácticas de higiene buco dental en pacientes de 7 a 16 años en quimioterapia. *Ciencia & Salud*, 2(7), 41-48. <https://doi.org/10.21774/cys.v2i7.373>

- Rubenstein, E. B., Peterson, D. E., Schubert, M., Keefe, D., McGuire, D., Epstein, J., ... for the Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. (2004). Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*, *100*(S9), 2026-2046. <https://doi.org/10.1002/cncr.20163>
- Sayles, C., Hickerson, S. C., Bhat, R. R., Hall, J., Garey, K. W., & Trivedi, M. V. (2016). Oral Glutamine in Preventing Treatment-Related Mucositis in Adult Patients With Cancer: A Systematic Review. *Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, *31*(2), 171-179. <https://doi.org/10.1177/0884533615611857>
- Stehle, P., Ellger, B., Kojic, D., Feuersenger, A., Schneid, C., Stover, J., ... Westphal, M. (2017). Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: A systematic evaluation of randomised controlled trials. *Clinical Nutrition ESPEN*, *17*, 75-85. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2016.09.007>
- Supo, J. (2015). *Cómo empezar una tesis* (Prinera). Bioestadístico.
- Tanaka, Y., Takahashi, T., Yamaguchi, K., Osada, S., Shimokawa, T., & Yoshida, K. (2016). Elemental diet plus glutamine for the prevention of mucositis in esophageal cancer patients receiving chemotherapy: a feasibility study. *Supportive Care in Cancer*, *24*, 933-941. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2864-9>
- Tao, K.-M., Li, X.-Q., Yang, L.-Q., Yu, W.-F., Lu, Z.-J., Sun, Y.-M., & Wu, F.-X. (2014). Glutamine supplementation for critically ill adults. En The Cochrane Collaboration (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010050.pub2>
- Tsujimoto, T., Yamamoto, Y., Wasa, M., Takenaka, Y., Nakahara, S., Takagi, T., ... Ito, T. (2015). 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*, 33(1), 33-39. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3564>
- Vidal, A., Calleja, A., Ballesteros, M. D., & Cano, I. (2013). Efficacy of glutamine in the prevention of oral mucositis and acute radiation-induced esophagitis: a retrospective study. *Nutrition and Cancer*, 65(3), 424-429. <https://doi.org/10.1080/01635581.2013.765017>
- Vives, A., López, J., & Jané, E. (2017). Xerostomía y radioterapia de cabeza y cuello: actualización. *Revista Colombiana de Cancerología*, 21(1), 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2016.06.001>
- Web del Registro de Tumores SOLCA. (2012). *Porcentaje y número de casos y muertes por tipo de cáncer según sexo residentes en Guayaquil* (Online). Ecuador-Guayaquil: Instituto Oncológico Nacional Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador. Recuperado a partir de <http://www.estadisticas.med.ec>
- Yarom, N., Ariyawardana, A., Hovan, A., Barasch, A., Jarvis, V., Jensen, S. B., ... Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). (2013). Systematic review of natural agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 21(11), 3209-3221. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1869-5>
- Yildirim, Z. K., Bidev, D., & Buyukavci, M. (2013). Parenteral Glutamine Supplementation Has No Effect on Chemotherapy-induced Toxicity in Children With Non-Hodgkin Lymphoma. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 35(5), 371-376. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e318282daf4>
- Yuce, S., Yazici, G., Yuce, D., Karabulut, E., Cengiz, M., & Ozyigit, G. (2016). The effect of glutamine and arginine-enriched nutritional support on quality of life in head and neck cancer patients treated with IMRT.



*Clinical Nutrition ESPEN*, 16, 30-35.  
<https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2016.08.003>

Ziegler, T. R., May, A. K., Hebbar, G., Easley, K. A., Griffith, D. P., Dave, N., ... Wischmeyer, P. E. (2016). Efficacy and Safety of Glutamine-supplemented Parenteral Nutrition in Surgical ICU Patients: An American Multicenter Randomized Controlled Trial. *Annals of Surgery*, 263(4), 646-655. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001487>



**Presidencia  
de la República  
del Ecuador**



**Plan Nacional  
de Ciencia, Tecnología,  
Innovación y Saberes**



**SENESCYT**  
Secretaría Nacional de Educación Superior,  
Ciencia, Tecnología e Innovación

## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Nosotras, **Andrade Hernández, María Belén**, con C.C: # **0923859896** y **Chaug Solórzano, Marcela Alejandra**, con C.C: # **0930175054** autoras del trabajo de titulación: **Efectos de la Glutamina intravenosa® en mucositis oral en pacientes con trasplante de médula ósea del Hospital Dr. Juan Tanca Marengo** previo a la obtención del título de **Licenciada en Nutrición, Dietética y Estética** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaramos tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizamos a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, (día) de (mes) de (año)

f.

f.

---

Nombre: **Andrade Hernández,  
María Belén**

C.C: **0923859896**

---

Nombre: **Chaug Solórzano,  
Marcela Alejandra**

C.C: **0930175054**



## **REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA**

### **FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN**

<b>TEMA Y SUBTEMA:</b>	Efectos de la Glutamina intravenosa® en mucositis oral en pacientes con trasplante de médula ósea del Hospital Dr. Juan Tanca Marengo		
<b>AUTOR(ES)</b>	Andrade Hernández, María Belén; Chaug Solórzano Marcela Alejandra		
<b>REVISOR(ES)/TUTOR(ES)</b>	Andino Rodríguez, Francisco Xavier		
<b>INSTITUCIÓN:</b>	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
<b>FACULTAD:</b>	Facultad de Ciencias Médicas		
<b>CARRERA:</b>	Nutrición, Dietética y Estética		
<b>TÍTULO OBTENIDO:</b>	Licenciada en Nutrición, Dietética y Estética		
<b>FECHA DE PUBLICACIÓN:</b>	<b>13 de septiembre del 2017</b>	<b>No. DE PÁGINAS:</b>	<b>98</b>
<b>ÁREAS TEMÁTICAS:</b>	<b>Nutrición, Oncología, Soporte Nutricional</b>		
<b>PALABRAS CLAVES/KEYWORDS:</b>	MUCOSITIS, GLUTAMINA, TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA, QUIMIOTERAPIA, RADIOTERAPIA, NUTRICIÓN PARENTERAL		
<b>RESUMEN/ABSTRACT (150-250 palabras):</b> La glutamina es un aminoácido semi-esencial en condiciones de estrés. Una de sus funciones es disminuir los efectos adversos del tratamiento de quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) en el cáncer. El objetivo del estudio es demostrar los efectos de la suplementación de glutamina en la recuperación de mucositis oral en pacientes con trasplante de médula ósea. El estudio de carácter retrospectivo incluyó 50 pacientes que desarrollaron mucositis oral al ser sometidos a QT y/o RT en el periodo 2009-2017. La muestra se dividió en 2 grupos: grupo GLN (n=25) a los que se les administró la ampolla Dipeptiven (13g de glutamina en solución al 20%) y grupo NO GLN (n=25). Las variables consideradas fueron tiempo de recuperación, función inmunitaria, uso de analgésicos y desarrollo de infecciones. Para el análisis de datos se utilizaron las pruebas U de Mann-Whitney, T-student, y Chi cuadrado. A partir del análisis realizado se pudo determinar que existe una relación significativa entre la administración de glutamina y el tiempo de recuperación de mucositis oral ( $p=,04$ ). A pesar de no existir una asociación entre el recuento de células inmunológicas y la administración del dipéptido, se pudo observar que existió un mayor número de células en el grupo GLN. No existió relación en el uso de analgésicos y el desarrollo de infecciones. En conclusión la suplementación de L-glutamina disminuye el tiempo de recuperación de mucositis oral en los pacientes estudiados			
<b>ADJUNTO PDF:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
<b>CONTACTO CON AUTORES:</b>	<b>Teléfono:</b> +593-980241646 - +593-980181065	E-mail: mabeandrade28@gmail.com E-mail: marcelachaug@gmail.com	
<b>CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::</b>	<b>Nombre: Álvarez Córdova, Ludwig Roberto</b>		
	<b>Teléfono: +593-999963278</b>		
	<b>E-mail: drludwigalvarez@gmail.com</b>		
<b>SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA</b>			
<b>Nº. DE REGISTRO (en base a datos):</b>			
<b>Nº. DE CLASIFICACIÓN:</b>			
<b>DIRECCIN URL (tesis en la web):</b>			