

**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE HEMATOLOGÍA**

**USO DE GLUTAMINA ORAL (GLUTAPAK-10 ®) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA, HOSPITALIZADOS EN EL I.A.H.U.L.A.
ENERO-JULIO 2016.**

www.bdigital.ula.ve

Autor: Dra. Carmen Quijada

Tutor: Dra. Yoselin Díaz

Cotutor: Dra. Leyda Guerrero

Mérida – Venezuela, 2016

C.C Reconocimiento

**USO DE GLUTAMINA ORAL (GLUTAPAK-10 ®) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA, HOSPITALIZADOS EN EL I.A.H.U.L.A.
ENERO-JULIO 2016.**

www.bdigital.ula.ve

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL MÉDICO CIRUJANO CARMEN MARÍA QUIJADA LLOVERA, C.I: 18.454.290, ANTE EL CONSEJO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, COMO CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE HEMATÓLOGO.

AUTORA:

Carmen María Quijada Llovera

Médico Cirujano

Residente de postgrado de Hematología

TUTORA:

Yoselin Díaz

Médico especialista en Hematología

Adjunto de la Unidad de Hematología y Banco de Sangre. IAHULA.

www.bdigital.ula.ve

COTUTORA:

Leyda Guerrero

Médico especialista en Hematología

Profesora de la Universidad de Los Andes

Adjunto de la Unidad de Hematología y Banco de Sangre. IAHULA.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por la oportunidad a la vida, protegerme y guiarme siempre.

A los adjuntos del servicio de hematología, por sus enseñanzas y dedicación.

A mi tutora, Dra. Yoselin, por su paciencia, colaboración y orientación.

A mi cotutora, Dra. Leyda Guerrero, por su orientación y dedicación.

A Luis Carrillo, sinceramente gracias por tu apoyo.

A Sara Granados, fue agradable compartir buenos y difíciles momentos durante este tiempo, gracias por tu apoyo.

A todos los que directa e indirectamente participaron en este logro.

www.bdigital.ula.ve

DEDICATORIA

A mis padres, Julia y Florencio, quienes siempre sin descanso han estado allí apoyándome y dándome aliento en los buenos y difíciles momentos, ustedes que siempre han creído en mí, son mi gran inspiración.

A mí príncipe, Mathías, llegaste en el preciso momento a darme la fortaleza para no caer ante las adversidades. Eres mi luz, mi fuerza, mi alegría infinita, mis ganas de luchar cada día para ser una mejor mamá. Te amo.

A mi esposo y compañero de vida, Jonathan, gracias por tu apoyo y amor incondicional, en este difícil camino y que a pesar de la distancia mantenemos nuestro horizonte, estar juntos los tres. Te amo.

A mis hermanos: Gregorio y Marcos, por su apoyo durante todos estos años.

A mis tíos, primos y a toda mi familia, que en la distancia siempre me dieron fuerzas para seguir.

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
POSTGRADO DE HEMATOLOGÍA

**USO DE GLUTAMINA ORAL (GLUTAPAK-10 ®) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA, HOSPITALIZADOS EN EL I.A.H.U.L.A.
ENERO - JULIO 2016.**

Autor: Carmen María Quijada Llovera
Tutor: Yoselin Díaz
Cotutor: Leyda Guerrero
Mérida - Venezuela, Septiembre de 2016

RESUMEN

La mucositis asociada al tratamiento del cáncer es una complicación frecuente de la quimioterapia. Las neoplasias generan un estado fisiológico de estrés caracterizado por la deficiencia relativa de glutamina, condición que exacerba los efectos adversos de las terapias oncológicas. **Objetivo:** Evaluar el uso de la glutamina oral (Glutapak-10®) en pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda que recibieron altas dosis de metotrexato. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional descriptivo, incluyendo 11 pacientes pediátricos con LLA ingresados y hospitalizados en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, que recibieron altas dosis de metotrexato, durante el período Enero- Julio 2016. Se administraron 7,5 grs de Glutapak-10®, 2 veces al día, iniciando 4 días antes, hasta 14 días posterior a culminación de la infusión de metotrexato, se evaluó cada paciente durante la fase de consolidación, registrando la duración y severidad de la mucositis utilizando la escala de la OMS, así como la presencia de infecciones asociadas y retrasos en el tratamiento. **Resultados:** La población estudiada estuvo representada por pacientes con edades comprendidas entre 2 a 15 años, con predominio de sexo femenino con un 54,5%. El 63,6% tuvo mucositis grado 1 y sólo el 9,1% mucositis grado 2. Se observó significancia estadística en relación a la duración de la mucositis. Así mismo, no se reportaron infecciones asociadas. La mayoría de la población estuvo 14 días o menos de hospitalización durante la fase de consolidación. **Conclusiones:** Las altas dosis de metotrexato traen efectos positivos en la leucemia linfocítica aguda, pero también aumenta la incidencia de complicaciones de la quimioterapia, afectando la calidad de vida de los niños. La glutamina oral puede aumentar la protección contra la toxicidad durante el tratamiento.

PALABRAS CLAVES: Leucemia linfocítica aguda, mucositis, metotrexato, glutamina.

**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
POSTGRADO DE HEMATOLOGÍA**

**USE OF GLUTAMINA (GLUTAPAK-10 ®) IN PEDIATRIC PATIENTS
HOSPITALIZED WITH ACUTE LYMPHOID LEUKEMIA, IN IAHULA, JANUARY -
JULY 2016**

**Autor: Carmen Quijada Llovera
Tutor: Yoselin Díaz
Cotutor: Leyda Guerrero
Mérida- Venezuela, Septiembre de 2016**

SUMMARY

Mucositis associated with cancer treatment is a common complication of chemotherapy. Neoplasms generate a physiological state characterized by the relative stress glutamine deficiency, condition exacerbating the adverse effects of cancer therapies. Objective: To evaluate the use of oral glutamine (Glutapak-10®) in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia who received high doses of methotrexate. Methods: A descriptive study was conducted, including 11 pediatric ALL patients admitted and hospitalized at the Autonomous Institute University Hospital of Los Andes, who received high-dose chemotherapy with methotrexate, for the period January-July 2016 were administered 7.5 grs of Glutapak-10®, twice daily, beginning 4 days before to 14 days post completion of the methotrexate infusion, each patient is evaluated during the consolidation phase, recording the duration and severity of mucositis using the scale WHO and the presence of associated and delays in treatment infections. Results: The study population was represented by patients aged 2-15 years with predominantly female with 54.5%. 63.6% had grade 1 mucositis and only 9.1% grade 2 mucositis. Statistical significance was observed relative to the duration of mucositis. Also, not associated infections were reported. Most of the population was 14 days or less of hospitalization during the consolidation phase. Conclusions: High doses of methotrexate bring positive effects in ALL, but also increase the incidence of complications of chemotherapy, affecting the quality of life of children. The oral glutamine can increase protection against toxicity during treatment.

KEYWORDS: acute lymphoblastic leukemia, mucositis, methotrexate, glutamine.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Pág.
Agradecimientos.....	IV
Dedicatoria.....	V
Resumen.....	VI
Summary.....	VII
Introducción.....	11
Antecedentes.....	14
Marco Teórico.....	16
Objetivos Generales y Específicos.....	24
Metodología.....	25
Resultados.....	28
Discusión.....	37
Conclusiones.....	40
Recomendaciones.....	41
Referencias Bibliográficas.....	42
Glosario.....	44
Anexos.....	45

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Relación del grupo de edad con el género de los pacientes pediátricos con LLA que recibieron glutamina y altas dosis de metotrexate.....	28
Tabla 2. Grado de severidad de la mucositis según la OMS de los pacientes pediátricos con LLA que recibieron glutamina y altas dosis de metotrexate.....	29
Tabla 3. Relación de los días de duración y grado de severidad de la mucositis según la OMS de los pacientes pediátricos con LLA que recibieron glutamina y altas dosis de metotrexate.....	31
Tabla 4. Relación de los días de aparición y grado de severidad de la mucositis según la OMS en los pacientes pediátricos con LLA que recibieron glutamina y altas dosis de metotrexate.....	32
Tabla 5. Relación de los días de hospitalización durante la consolidación con el grado de severidad de la mucositis de los pacientes pediátricos con LLA que recibieron glutamina y altas dosis de metotrexate.....	33
Tabla 6. Grado de severidad de la mucositis en los pacientes pediátricos con LLA que recibieron altas dosis de metotrexate sin glutamina, año 2015.....	34
Tabla7. Relación del grado de severidad de la mucositis de los pacientes pediátricos con LLA que no recibieron y los que si recibieron glutamina con altas dosis de metotrexate.....	36

ÍNDICE DE GRÁFICOS

	Pág.
Gráfico 1. Grado de severidad de la mucositis según la OMS de los pacientes pediátricos con LLA que recibieron glutamina y altas dosis de metotrexate.....	29
Gráfico 2. Relación del género con el grado de severidad de la mucositis de los pacientes pediátricos con LLA que recibieron glutamina y altas dosis de metotrexate.....	30
Gráfico 3. Grado de severidad de la mucositis en los pacientes pediátricos con LLA que recibieron altas dosis de metotrexate. Sin glutamina. Año 2015.....	34

www.bdigital.ula.ve

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfóide aguda, es el cáncer más común en la edad pediátrica, con una incidencia de 3 a 4 casos por 100.000 niños por año en los Estados Unidos y Europa. La mayoría de los grupos de trabajo y protocolos tanto europeos como americanos, se basan en el uso de altas dosis de metotrexato en infusión intravenosa durante la fase de consolidación. Entre los efectos colaterales de mayor importancia del metotrexato destaca la mielosupresión, mucositis, náuseas, vómitos, rash descamativo, hepatotoxicidad y raramente neumonitis.¹

La mucositis se caracteriza por una inflamación dolorosa y ulceración de las membranas mucosas que revisten todo el tracto digestivo siendo una complicación adversa frecuente de la quimioterapia y radioterapia, que afecta gravemente los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes con cáncer.²

La mucositis es actualmente considerada como una toxicidad grave de las complicaciones no hematológicas y causa más común de morbilidad en la terapia contra el cáncer, que afecta aproximadamente 30% a 40% en la población de pacientes de cáncer general, incluyendo los pacientes que reciben altas dosis de quimioterapia de acondicionamiento, previos al trasplante de células madre hematopoyéticas, con una probabilidad de 76% de desarrollar mucositis.³

Los resultados adversos relacionados con la mucositis incluyen demora en el tratamiento, reducción de la intensidad de la dosis, compromiso de la nutrición, mayor riesgo de infecciones oportunistas y prolongación en el tiempo de hospitalización.³

Desde el punto de vista nutricional, las neoplasias generan un estado fisiológico de estrés caracterizado por un déficit relativo de glutamina y otros aminoácidos, condición que puede exacerbar los efectos adversos de diversas terapias oncológicas sobre los tejidos expuestos. El déficit de glutamina altera la función inmune por lo que disminuye la capacidad mitogénica de los linfocitos alterando la actividad de las células natural killer (NK), con el consecuente trastorno del balance nitrogenado modificando la capacidad replicativa de la mucosa intestinal y desensibiliza a las células tumorales frente al daño celular.⁴

La glutamina es sintetizada y almacenada principalmente en el músculo esquelético, y en menor cuantía, en el cerebro y los pulmones. Donde disminuye la disponibilidad de los radicales libres y la translocación de endotoxinas y bacterias entéricas para mantener la integridad de toda de la mucosa gastrointestinal.⁴

No hay ningún beneficio observado en los controles adultos sanos con niveles normales de glutamina sérica que recibieron glutamina como suplementos orales. No obstante, en situaciones patológicas y en tiempos de estrés catabólico, su producción y liberación de los tejidos es insuficiente para satisfacer la demanda de los órganos y células para su funcionamiento normal, incluido el hígado, los riñones, células inflamatorias y del sistema inmunológico. Los clínicos deben estar alerta ante la posibilidad de que la toxicidad aumente según se escale la dosis o dependiendo de la duración del tratamiento. La suplementación con glutamina durante la terapia oncológica en estos pacientes es un área de interés en la investigación actual.⁴

Durante las 2 últimas décadas, varios estudios han aprobado que la glutamina disminuye la incidencia y la gravedad de la mucositis inducida por la quimioterapia, radioterapia o quimioradioterapia. Sin embargo, el diseño de estudio de algunos ensayos clínicos, no es suficiente para evaluar el papel de la glutamina en la prevención o el tratamiento de la mucositis, conduciendo a resultados contradictorios. Otros estudios son necesarios para determinar la dosis óptima, el momento y la vía de administración de glutamina en pacientes, así como para proporcionar información objetiva sobre la seguridad y eficacia de la glutamina en el ámbito clínico, lo que sería de gran valor para establecer la suplementación con glutamina como un tratamiento de apoyo estándar en oncología.⁵

IMPORTANCIA Y JUSTIFICACIÓN

La mucositis es una complicación frecuente y severa de la terapéutica oncológica que ha aumentado en frecuencia debido a la falta de medidas de soporte para el manejo de los efectos tóxicos inducidos por la quimioterapia y la radioterapia. Se ha estimado que aproximadamente 400.000 nuevos pacientes por año en Estados Unidos desarrollaran alteraciones gastrointestinales agudas o crónicas después del tratamiento con agentes quimioterapéuticos.⁵

La elevada morbilidad asociada con la mucositis justifica una investigación clínica de las estrategias para evitar esta toxicidad. La evidencia disponible sugiere que el suplemento con glutamina disminuye la incidencia y severidad de la mucositis provocada por quimioterapia, lo que ha conllevado a crear un especial interés en el área de la investigación clínica en intervenciones para optimizar el control de la mucositis, disminución de la morbilidad y mortalidad secundaria a la mucositis severa, infecciones, cumplimiento total de las dosis de la terapia y una reducción en el tiempo de hospitalización.⁶

Ante la poca información de estudios con niveles de evidencia científica en Venezuela, y en vista de no conocer cuál es la efectividad de la glutamina (Glutapak-10 ®) en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que reciben altas dosis de metotrexate y otros agentes quimioterápicos, se consideró de vital importancia la utilización de dicho nutriente para la reducción de la mucositis y por lo que nos planteamos la realización de este estudio en los pacientes hospitalizados en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, del Estado Mérida, en el período de Enero- Julio del 2016.

www.bdigital.ula.ve

ANTECEDENTES

Caitlin S., Stephen H., Raksha R., Jacob H., Garey K., Meghana V. Et al⁸ (2015), utilizaron la glutamina oral en la prevención de la mucositis relacionado con el tratamiento en pacientes adultos con cáncer en Houston, mediante una revisión sistémica, seleccionaron 15 estudios realizados en pacientes adultos con cáncer que recibían quimioterapia o radiación, comparando la glutamina oral con un grupo control, demostrando ser eficaz en 11 de los 15 estudios incluidos, disminuyendo de forma significativa la incidencia de mucositis grado 2, 3 o 4 y pérdida de peso, así como la duración, y el grado máximo de mucositis. El régimen de dosificación más frecuente fue de 30 g/d en 3 dosis divididas, con otros regímenes que van desde 7.5-24 g/d.

Stachowicz-Stencel T., Synakiewicz A⁹ (2012), observaron la glutamina como tratamiento complementario en pacientes de oncología pediátrica y adultos, en un estudio prospectivo aleatorizado, mediante la base de datos MEDLINE PubMed, tomaron en consideración estudios prospectivos aleatorizados en pacientes con cáncer entre 2005 y 2011 y las investigaciones en curso de la base de datos de Instituto Nacional de Salud y Registro de Ensayos Clínicos de la UE, dando como resultado que la suplementación con glutamina puede tener beneficios tanto en pacientes adultos y pediátricos con cáncer al disminuir la gravedad de la mucositis oral e intestinal, el número de infecciones adquiridas por los pacientes, así como la duración de su hospitalización.

Crowther M., Avenell a., Culligan D¹⁰ (2009), realizaron una revisión sistemática y meta-análisis de estudios de la suplementación con glutamina en el trasplante de células madres hematopoyéticas. Seleccionaron 17 ensayos controlados aleatorizados de glutamina. De enero de 1970 hasta julio de 2008, resúmenes del Congreso de la Sociedad Americana de Hematología, la Sociedad Británica de Hematología, la Sociedad Europea de Nutrición Parenteral y Enteral, la Sociedad Europea de Sangre y Médula Ósea y la Sociedad Europea de Hematología, refiriendo que la glutamina oral puede reducir la mucositis, con un intervalo de confianza de 95% (en los días de los opioides y enfermedad de injerto contra huésped) y que puede reducir las infecciones clínicas y cultivos positivos con un intervalo de confianza de 95%.

Aquino V., Harvey A., Garvin J., Godder K., Nieder M., Adams R. Et al¹¹, realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego controlado con placebo de glutamina oral en la prevención de la mucositis en niños sometidos a trasplante de células madres hematopoyéticas en 120 niños: 57 niños recibieron glutamina y 63 recibieron glicina, fueron aleatorizados en el régimen doble ciego para recibir glutamina o glicina a una dosis de 2 g/m²/dosis dos veces al día hasta 28 días después del trasplante, mostrándose la tendencia hacia una reducción de la puntuación media de la mucositis (p=0.07). Disminución estadísticamente significativa en el número medio de días de uso de la morfina (p=0.01), reducción en el número medio de días de TPN (p=0.02). Concluimos que la glutamina parece ser seguro y beneficioso en la reducción de la gravedad de la mucositis.

Vanegas T., Aguilar Y., Valero A., Sevilla S.¹² (2004), determinaron en una revisión descriptiva de 62 historias clínicas de pacientes que recibieron glutamina oral (0.5 g/kg/día) con esquemas de altas dosis de metotrexate y doxorubicina, en pacientes ingresados en la Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde, en Valencia, Venezuela, concluyendo que la glutamina oral es altamente efectiva para disminuir la duración y severidad de la mucositis oral producida por el uso de altas dosis de estos medicamentos, lo que sugiere ser una simple y útil medida para incrementar la calidad de vida en los pacientes.

Skubitz KM., Anderson PM¹³ (1996), estudiaron la glutamina oral para prevenir la estomatitis por quimioterapia, en un estudio doble ciego controlado con placebo, que incluyó 14 pacientes que recibieron el mismo régimen de quimioterapia durante el tratamiento, así como una suspensión de L-glutamina, 4 g en buches y deglutir dos veces al día, desde el primer día de quimioterapia, durante 28 días o durante 4 días posterior a la resolución de mucositis postquimioterapia. 12 pacientes recibieron doxorubicina, 1 etopósido, y 1 que recibió ifosfamida, etopósido y carboplatino. La mucositis disminuyó en 12 de 14 pacientes con la suplementación con glutamina (p < 0.001) y 13 de los 14 pacientes sintieron que la mucositis fue menos severa con la adición de glutamina.

MARCO TEÓRICO

La leucemia linfocítica aguda de la infancia constituye grupo heterogéneo de malignidades caracterizado por la expansión clonal y detención del desarrollo en un estadio específico de la hematopoyesis linfocítica normal. Es el cáncer más común en la edad pediátrica. En Venezuela el grupo etario más afectado es el de 2-5 años, con una incidencia similar y relación de 1:1 entre géneros. Actualmente, la columna vertebral de la mayoría de los grupos de trabajo y protocolos tanto europeos como americanos, se basan en la asociación de vincristina, prednisona, L-asparaginasa, doxorubicina en la fase de inducción y altas dosis de metotrexato en infusión intravenosa en la fase de consolidación como en los Protocolos Nacional 2005 y Total XVI. Los efectos colaterales más importantes del metotrexato son la mielosupresión, mucositis, náuseas, vómitos, rash descamativo, toxicidad hepática y neumonitis¹

La mucositis asociada al tratamiento del cáncer es una complicación frecuente tanto de la radioterapia como de la quimioterapia, llegando a ser el efecto adverso que más incomoda a los pacientes.³

www.bdigital.ula.ve

MUCOSITIS ORAL

Definición

La mucositis es una reacción inflamatoria que afecta todo el tracto gastrointestinal, desde la boca al ano. Los pacientes con mucositis suelen presentar xerostomía, disfagia, ardor, parestesia en los labios, dolor y diarrea. Otra complicación más grave, que ocurre frecuentemente, es el desarrollo de infecciones (principalmente por el virus del herpes simple o por *Cándida albicans*), de mayor riesgo en pacientes con neutropenia prolongada y que pueden comprometer la vida del paciente.⁶

Riesgos relacionados con el paciente

La edad ha demostrado ser un factor de riesgo porque los niños experimentan mucositis más frecuente y debilitante, probablemente debido a la tasa alta de recambio celular. Además, los pacientes mayores de 50 años de edad pueden desarrollar mucositis severa, debido a la

reparación del ADN insuficiente. Los pacientes son más propensos a desarrollar mucositis oral, por ejemplo después del tratamiento con 5-fluorouracilo (5-FU). El estado nutricional, tipo de neoplasia, la xerostomía inducida por fármacos (boca seca), daño preexistente en la cavidad oral, y el estado periodontal también juegan un papel importante. Además, ha habido un enfoque reciente sobre la predisposición genética para la mucositis oral. Fenotipos enzimáticos probablemente juegan un papel clave en la explicación de la enorme variación de la tolerancia interindividual a tratamiento contra el cáncer. Por ejemplo, el polimorfismo en el gen de la de 5-10-metilentetrahidrofolato reductasa se asoció con una tasa diferencial de la mucositis oral después del tratamiento con metotrexato. Por último, los episodios anteriores de la mucositis oral son también un importante factor de riesgo.⁷

Riesgos relacionados con el tratamiento

La mucositis es el segundo factor limitante de la dosis más frecuente en los pacientes que reciben quimioterapia. Los medicamentos quimioterapéuticos que afectan a la síntesis de ADN son particularmente estomatotóxicos. Con la administración de 5-FU se asocia con mucositis oral en aproximadamente 40% de los pacientes, y se observa mucositis oral grado 3-4 en 10% a 15%. Existe un mayor riesgo de mucositis con bolo e infusiones continuas en comparaciones con dosis bajas prolongadas y repetitivas de agentes quimioterapéuticos. Otros agentes citotóxicos son conocidos por ser muy perjudicial para la mucosa (agentes alquilantes, antraciclinas, taxanos y metotrexato). Por último, algunos fármacos se excretan en la saliva, como el metotrexato y etopósido. Los regímenes de acondicionamiento que incluyen melfalán se asocian con altas tasas de mucositis oral. Es interesante observar que los receptores de trasplantes alogénicos experimentan mayores grados de la mucositis, en comparación con aquellos que recibieron trasplantes autólogos. Además, hay una fuerte relación entre bajo recuento de neutrófilos y la gravedad de la estomatitis. La radioterapia también se asocia con un mayor riesgo de mucositis. El riesgo varía con la dosis, fraccionamiento y el sitio de la radioterapia. En pacientes con cáncer de cabeza y cuello, la incidencia de mucositis es superior al 50%, y esta tasa se incrementa cuando la quimioterapia se administra concomitantemente.⁷

La severidad de la mucositis tiene una influencia directa en la planificación del tratamiento con la necesidad de reducciones de la dosis, los retrasos o incluso suspensión del tratamiento contra el cáncer. Esta condición también puede favorecer el desarrollo de infecciones que amenazan la vida, especialmente si el paciente es neutropénico.⁸

Fisiopatología

La mucositis oral aparece aproximadamente entre los 3 a 7 días después de iniciada la quimioterapia y al alcanzar dosis acumuladas de 30 Gy de radioterapia y dura aproximadamente 2 a 3 semanas. Ha quedado claro que la mucositis oral no sólo es la consecuencia física o química directa de un daño epitelial, sino también el resultado de una cascada de eventos que involucran a toda la mucosa. Estudios recientes propusieron un modelo interesante que describe los diferentes eventos biológicos que ocurren durante la mucositis. En este modelo, cinco fases diferentes pero interdependientes han sido identificadas.³

Iniciación

La iniciación es la primera fase. Inmediatamente después de la exposición a la radioterapia o la quimioterapia, hay daño en el ADN. Este daño se observa en la mucosa y submucosa, pero sólo una pequeña proporción de células mueren rápidamente. Sin embargo, esta lesión inicial desencadena una cascada de eventos biológicos, generación de estrés oxidativo y especies reactivas de oxígeno, lo que sugiere que es el origen de las lesiones de la mucosa, tejidos y vasos sanguíneos.³

Generación de mensajes

La generación de mensajes es la segunda fase. Durante este período, hay una regulación por incremento de factores de transcripción, tales como el factor-kappa B nuclear (NF-kB), y genes que codifican citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral (TNF- α) e interleucinas (ILs) IL-1, IL2, e IL-6) y moléculas de adhesión. Esto promueve la transcripción de genes que codifican kinasas activadas por mitógenos (MAPK), cicloxigenasa 2 (COX2) y otras moléculas de señalización que finalmente activan enzimas proteolíticas, como las metaloproteinasas. Esta activación resulta en la apoptosis de las células endoteliales de la submucosa y fibroblastos. La destrucción de fibroblastos conduce a la generación de la fibronectina, que es responsable de la

ruptura de tejido conectivo y la liberación de metaloproteinasas responsables de más apoptosis. Cabe señalar que en este momento la mucosa todavía parece clínicamente normal.³

Señalización y amplificación

La señalización y la amplificación es la tercera fase. Durante este periodo, la liberación de mediadores de la lesión inicial amplifican el proceso de destrucción a través de la activación de bucles de retroalimentación positiva, como el TNF- α , factor de transcripción kappa B y la esfingomielinasa, dando lugar a la destrucción adicional del tejido.³

Ulceración

La ulceración es la cuarta fase. Durante este período las lesiones bucales se hacen clínicamente evidentes con zonas de erosión. Las erosiones están cubiertas por exudado de fibrina que también se denominan "pseudomembranas". El exudado contiene bacterias orales. Este período coincide frecuentemente con el recuento de neutrófilos bajo. La colonización bacteriana de la submucosa está presente y activa los macrófagos, lo que lleva a la nueva regeneración positiva y la secreción adicional de citoquinas proinflamatorias. Otras citoquinas, como el factor activador de plaquetas (PAF), pueden desempeñar un papel importante en esta etapa. Parece que la agregación plaquetaria puede empeorar la mucositis oral. Los altos niveles salivales de PAF se correlacionan con la gravedad de la mucositis, y la inhibición farmacológica de los resultados de la agregación de plaquetas en la reducción de la mucositis. Por último, la angiogénesis es un evento tardío de las úlceras de la mucositis inducida.³

Cicatrización

La cicatrización es la última fase. Durante este período, debido a algunas señales todavía no están bien caracterizadas, las células epiteliales que limita directamente con el sitio de migrar, proliferar y diferenciarse. Estas células se mueven debajo de la pseudomembrana para reconstituir una superficie intacta. Este fenómeno con frecuencia es concomitante con la recuperación del recuento de glóbulos blancos a los valores normales. Las células proliferan hasta que el espesor de la mucosa es normal.³

La clasificación de gravedad más utilizada en investigación es la propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) con una escala que combina el aspecto clínico de la mucosa con la capacidad de ingerir alimentos. En tanto que en la clínica es más utilizada la escala que forma parte del manual “*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*” del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica. Esta clasificación enfatiza los síntomas del paciente, la capacidad de mantener la ingesta oral y la necesidad de implementar terapias.³

Escala de severidad de la mucositis oral según la OMS

0	Sin evidencias subjetivas u objetivas de mucositis
1	Dolor oral con o sin eritema, sin úlceras
2	Eritema y ulceración: puede tragar sólidos
3	Eritema y ulceración: no puede tragar sólidos
4	Eritema y ulceración: no puede alimentarse

La mucositis oral y gastrointestinal presenta un espectro sintomático y clínico complejo. Coexistiendo alteraciones hidroelectrolíticas secundarias a la diarrea; dolor, debilitamiento de la inmunidad de barrera y hemorragias secundarias a la ulceración de la mucosa y desnutrición por ingesta disminuida y malabsorción. También condicionan frecuentemente atrasos, suspensiones o reducciones en la intensidad de los tratamientos con una disminución en la posibilidad de control de su enfermedad y un potencial aumento en la morbilidad y recaídas. El diagnóstico diferencial incluye infecciones orofaríngeas virales, bacterianas y micóticas, y la enfermedad de injerto contra huésped (EIH), entidades respecto de las cuales se debe mantener un alto grado de sospecha y que requieren tratamiento específico y oportuno.⁷

Dependiendo del sitio del tumor y del tratamiento usado la mucositis oral puede llegar a afectar prácticamente a todos los pacientes. Habitualmente hay correlación entre la intensidad del tratamiento y el daño observado, aunque la susceptibilidad individual a esta complicación es variable. En la mucositis asociada a quimioterapia, la magnitud del daño depende de las drogas utilizadas, de la duración del tratamiento y la dosis. La administración prolongada o repetitiva de

bajas dosis de citotóxicos se asocia a un mayor riesgo de mucositis, comparado con la infusión en bolos. Las drogas que afectan la síntesis de ADN tienen la mayor incidencia de mucositis, como los antimetabolitos (metotrexato, 5-fluoracilo) y los análogos de purinas (citarabina), con incidencias cercanas a 40-60%. Otros antineoplásicos asociados con frecuencia a mucositis son el etopósido, ciclofosfamida, doxorubicina, daunorrubicina, docetaxel y paclitaxel.⁵ El metotrexato y el etopósido se secretan a la saliva, con lo que su toxicidad oral aumenta.^{1,3}

La evaluación sistemática de la cavidad oral después del tratamiento permite identificar las lesiones en forma temprana. La higiene oral y otras medidas de atención secundaria son importantes para reducir al mínimo la severidad de las mismas. Todo esto ha conllevado a la utilización de nutrientes de soporte que disminuyan los efectos colaterales de las terapias citotóxicas. Entre estos nutrientes parece tener relevancia la glutamina.²

Glutamina

La glutamina es uno de los aminoácidos más abundantes en el cuerpo humano, donde cumple un sinnúmero de funciones consideradas beneficiosas, especialmente derivadas de su capacidad de transportar un segundo grupo amino en su molécula, de su rol como fuente energética preferentemente de las células intestinales e inmunes y de su relación a la protección contra el estrés oxidativo por vía de la generación de glutatión. Puede ser sintetizada a nivel hepático y muscular en grandes cantidades, pero en enfermedades graves y en el cáncer se considera un aminoácido condicionalmente esencial, pues el organismo llega a depletarse profundamente de sus reservas, afectando la función inmune y potencialmente la barrera intestinal.¹²

Mecanismo de acción

Una breve descripción del mecanismo de acción de la glutamina es necesaria para entender las ventajas potenciales y los efectos adversos, tales como la disminución del crecimiento del tumor. La glutamina sirve como un combustible oxidativo para las células que se dividen rápidamente, tales como las que se encuentran en el tracto gastrointestinal, para regular la expresión de genes metabólicos y está implicado en la transducción de señales, así como la activación y la reparación de las vías de señalización intracelulares. La capacidad antioxidante de la glutamina es uno de los aspectos importantes de su acción, porque los cambios en su estado de

oxidación ocurren en enfermedades graves. La glutamina sirve como un precursor para la formación de glutatión a través de glutamato. Es importante destacar que la presencia de residuos de cisteína y glicina es crítica para la síntesis de glutatión. En el caso de suplementos de glutamina, la presencia de los aminoácidos que contienen azufre es deseable. En las células, el glutatión se presenta en dos formas: reducido y oxidado. Los cambios en el estado redox están conectados con la activación de vías de señalización tales como la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), factor de transcripción kappa B (NF-kB) y c-Jun N-terminal quinasa nuclear (JNK). La activación de estas vías puede ser responsable de la estimulación de las citocinas proinflamatorias, así como el aumento de la proteólisis en el músculo.¹¹

La glutamina en oncología

Los pacientes con enfermedades neoplásicas representan un grupo único entre los enfermos graves. Pacientes oncológicos sufren diversos trastornos debido a la naturaleza de la enfermedad, así como las complicaciones derivadas del tratamiento. Estos incluyen la desnutrición, complicaciones gastrointestinales e infecciones graves. La terapia de apoyo suele ser beneficiosa, si se pudiera evitar o moderar estas complicaciones. La mucositis oral, una inflamación dolorosa y ulceración de las membranas mucosas de la boca, es un efecto secundario común después de la administración de agentes citostáticos. Hay una necesidad urgente de medidas para disminuir o evitar tales efectos secundarios. Debido a su gravedad, la mucositis aumenta el riesgo de desnutrición y por consiguiente el empeoramiento de la calidad de vida del paciente. Esta condición a menudo conduce a la necesidad de nutrición parenteral total o subtotal. Además aumenta la gravedad de los efectos secundarios experimentados después de la quimioterapia y la radioterapia, así como la mortalidad. Los cambios metabólicos, incluyendo la inflamación, aumento de la proteólisis muscular y modificaciones en el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y las grasas y los trastornos de la alimentación, como la anorexia, a menudo se producen después de la quimioterapia y la radioterapia. Tales alteraciones metabólicas a menudo conducen a la caquexia, y aún no se han establecido medidas preventivas contra tales perturbaciones.¹¹

La suplementación con glutamina, ya sea a través de vía endovenosa (E.V.) u oral (V.O.), es altamente beneficioso. Esto se debe a la glutamina es un sustrato para las células que se

dividen rápidamente, que se destruyen en los procesos neoplásicos, que conlleva un deterioro de muchos órganos y funciones. En estudios realizados se describe la reducción del 40% del crecimiento del tumor y un aumento del 30% en la actividad de las células NK. Esto señala que la suplementación con glutamina disminuye el crecimiento del tumor a través de la producción de glutatión con la activación de las células NK.¹² Aunque hay estudios con resultados alentadores y recomendaciones de expertos, la controversia respecto de su utilidad y seguridad continúa.⁴

Métodos de administración de glutamina

La producción endógena de glutamina en los individuos sanos es de 50-80 g/día aproximadamente. La glutamina se puede suministrar como suplemento de nutrientes vía oral o por vía endovenosa. Las dosis terapéuticas de glutamina oral han sido efectivas en la disminución de la duración y en el alivio de la sintomatología producida por la mucositis. La glutamina oral ha mostrado ser efectiva en reducir la bacteriemia y la injuria a las mucosas asociada a altas dosis de metotrexate y doxorubicina. Los parámetros de dosificación para la glutamina oral han variado sustancialmente en los últimos años.¹²

www.bdigital.ula.ve

Dosificación de la glutamina oral

La mayoría de las investigaciones recientes han usado la dosis estándar de 0,5 gramos por kilo de peso corporal. Esta concentración se considera adecuada para cubrir las demandas de glutamina. Se realizaron estudios evaluando dosis crecientes de glutamina y los resultantes niveles de metabolitos parcialmente tóxicos; la administración parenteral de altas dosis (0,75 g/kg/ día) no produjo elevación de la concentración sérica de glutamato o de amoníaco. Debido a que la glutamina libre es inestable en solución y solo está disponible en pequeñas cantidades en la mayoría de los alimentos enterales comerciales. Existe actualmente la glutamina en polvo y granulada, económica, bien tolerada y fácil de administrar. La glutamina en polvo se puede mezclar en cualquier bebida o alimento blando, o disolverse en agua y verterse directamente en una sonda de alimentación enteral. Debido a su inestabilidad, las soluciones de glutamina se deben usar lo más pronto posible después de su preparación o refrigerar y usar dentro de las primeras 24 horas.¹²

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar el uso de la glutamina oral (Glutapak-10®) en pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda que reciben altas dosis de metotrexato, ingresados en el servicio de Hematología del Instituto Autónomo del Hospital Universitario de Los Andes, en el período comprendido entre Enero - Julio 2016.

Objetivos específicos

- ✓ Determinar la severidad de la mucositis oral en pacientes pediátricos, con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda tratados con altas dosis de metotrexato y que recibieron glutamina oral.
- ✓ Establecer el tiempo de duración de la mucositis oral en pacientes pediátricos, con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda tratados con altas dosis de metotrexato que recibieron glutamina oral.
- ✓ Evaluar la presencia de infección sobreagregada y retraso en el cumplimiento de las siguientes dosis o fases del tratamiento, en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica que presentaron mucositis oral y recibieron glutamina oral.
- ✓ Observar los días de hospitalización total en la fase de consolidación I (altas dosis de metotrexato) en pacientes con leucemia linfocítica aguda que recibieron glutamina oral.
- ✓ Determinar la severidad, días de duración de la mucositis y presencia de infección sobreagregada en los pacientes pediátricos, con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda tratados con altas dosis de metotrexato, sin administración de glutamina ingresados en el servicio de Hematología en el año 2015.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de investigación

Se realizó un estudio observacional descriptivo, para evaluar el uso de la glutamina oral en pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda que recibieron altas dosis de metotrexate, ingresados por el servicio de Hematología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, en Mérida, Edo. Mérida, en el período Enero - Julio del 2016.

Sitio de la investigación

La investigación se realizó en el área de piso 8 del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, en Mérida, Edo. Mérida, en el período Enero- Julio del 2016.

Muestra

Se incluyeron todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que recibieron protocolos de quimioterapia con altas dosis metotrexate, ingresados por el servicio de Hematología en el Hospital Universitario de Los Andes, en Mérida, Edo. Mérida, en el período Enero- Julio del 2016, y que cumplieron con criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos menores de 16 años.
- Pacientes pediátricos que recibieron protocolos de quimioterapia con altas dosis de metotrexate, en la fase de consolidación I.
- Pacientes que cumplieron con el régimen de administración de la glutamina oral (Glutapak10®) propuesto para el estudio.

Criterios de exclusión

- Pacientes mayores de 16 años.
- Pacientes con tratamiento en fases de inducción o mantenimiento.
- Pacientes con leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico o linfoma.
- Pacientes que no cumplieron regularmente con el régimen de administración de la glutamina (Glutapak10®) propuesto para el estudio.

Sistema de variables

Variables principales

- Altas dosis de metotrexate
- Administración de 7,5 gr de glutamina 2 veces al día desde el día 4 hasta 14 días posterior al cumplimiento del metotrexate

Variables clínicas

- Mucositis.

Variables demográficas

- Edad
- Sexo

Otras variables:

- Tiempo de duración de la mucositis.
- Tiempo de hospitalización durante la fase de consolidación I (altas dosis de metotrexate).

PROCEDIMIENTO

Muestra

Se estudiaron 11 pacientes pediátricos, con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda ingresados por el servicio de Hematología y hospitalizados en el piso 8 del Hospital Universitario de Los Andes, que recibieron altas dosis de metotrexate, durante el período Enero- Julio 2016. A todos los pacientes se les suministró 7,5 grs de glutamina (Glutapak-10®) dos veces al día, diluidos en 1 vaso de agua, jugos o líquidos claros (60cc aproximadamente), desde el día menos cuatro (-4) hasta 14 días posterior a culminación de la infusión de metotrexate, previa indicación en la historia clínica de cada paciente y corroborado el cumplimiento por parte del investigador. Los datos de los pacientes durante el año 2015, que recibieron altas dosis de metotrexate sin glutamina, se obtuvieron a través de la data anual reportada al Grupo Cooperativo Nacional de leucemia linfoblástica aguda, coordinado por la Dra. Leyda Guerrero y el Dr. Sergio Sepúlveda así como la revisión de las historias clínicas de los pacientes, durante este período.

Aspectos éticos

Se obtuvo consentimiento informado de los padres de los pacientes pediátricos, aceptando voluntariamente el cumplimiento del esquema establecido de glutamina (Glutapak-10 ®) y a la observación durante el período establecido y posterior recolección de la información a través de la ficha de trabajo. (Según anexo N°2).

Recolección de datos

Posterior a la administraron 7,5 grs de glutamina (Glutapak-10®) dos veces al día desde el día menos cuatro (- 4) hasta 14 días posterior a culminación de la infusión de metotrexate, se evaluó diariamente en cada paciente desde el inicio de la fase de consolidación hasta la presencia de mucositis y su severidad utilizando la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS), reportando dichos datos en las fichas de trabajo. Así mismo, los datos de los pacientes durante el año 2015 fueron recolectados a través de las fichas de trabajo.

Instrumentos

Los datos fueron recolectados, mediante una ficha clínica elaborada para este efecto. (Ver Anexo 2), con los siguientes datos: identificación del paciente, fecha de ingreso y egreso de hospitalización, diagnóstico, grupo de riesgo, protocolo de tratamiento, fase de tratamiento, dosis de metotrexate, uso de glutapak-10 ®, presencia y grado de mucositis, presencia de infecciones y retraso de tratamiento.

Análisis de datos

Para la presentación y análisis de los datos de esta investigación, cuyo propósito fundamental fue evaluar el uso de la glutamina en pacientes con leucemia linfocítica aguda que recibieron altas dosis de metotrexate, se utilizaron técnicas de la estadística descriptiva mediante el uso del Programa Estadístico Computarizado IBM- SPSS Statistics 20.0 en español y en Microsoft Excel 2013. Se presentaron bajo la forma de tablas y gráficos. Las comparaciones de variables cualitativas se presentaron en cifras absolutas y relativas de acuerdo a su distribución de frecuencia, pruebas Chi-cuadrado de Pearson para tablas de contingencia, con significancia estadística $p < 0.05$.

RESULTADOS

TABLA N°1

Relación del grupo de edad con el género de los pacientes pediátricos con leucemia linfoide aguda que recibieron glutamina y altas dosis de metotrexate.

Grupo de Edad	Género					
	Femenino		Masculino		Total	
	Frec	%	Frec	%	Frec	%
2 - 5 años	3	27,3	4	36,3	7	63,6
6 - 10 años	1	9,1	1	9,1	2	18,2
11 - 15 años	2	18,2	0	0,0	2	18,2
Total	6	54,6	5	45,4	11	100,0

Fuente: Historia Clínica. Ficha de Recolección de Datos. Quijada 2016
p= 0,355 No es estadísticamente significativo

La población estudiada estuvo representada por pacientes con edades comprendidas entre 2 a 15 años, donde la edad más frecuente fue de 2 a 5 años en un 63,6% y sexo predominante fue el femenino con un 54,6%. No es estadísticamente significativo, con una p= 0,355.

TABLA N°2:

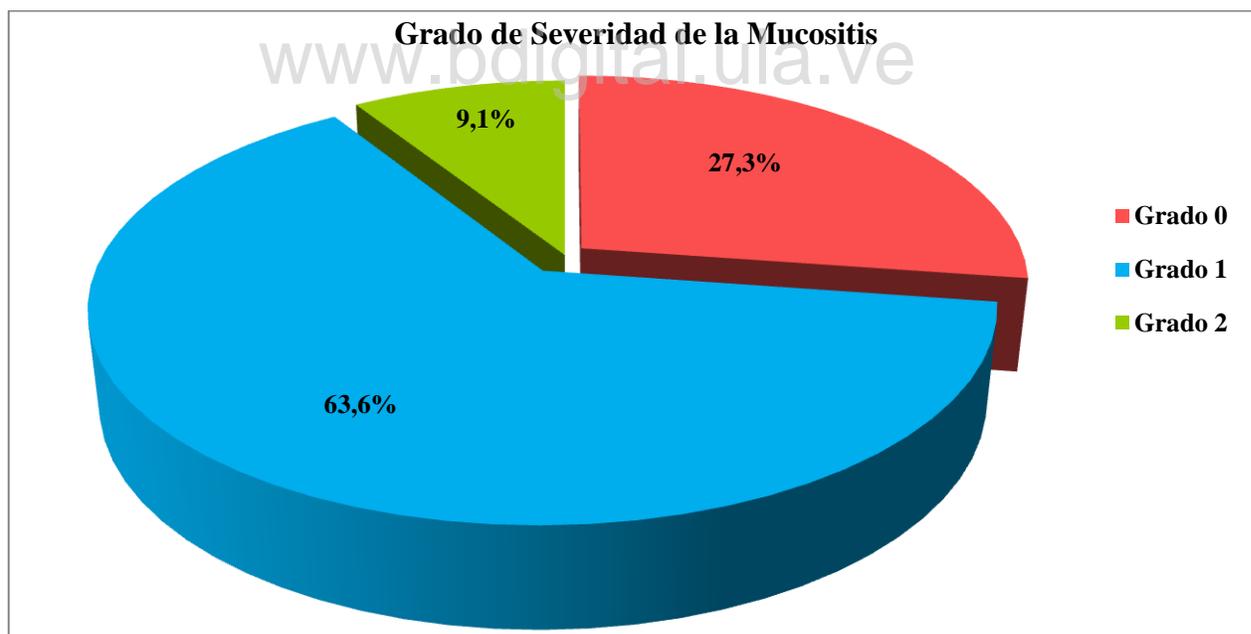
Grado de severidad de la mucositis según la OMS de los pacientes pediátricos con leucemia linfoide aguda que recibieron glutamina y altas dosis de metotrexate.

Grado de Severidad de la Mucositis	Frec.	%
Grado 0 (Sin Evidencias subjetivas u objetivas de mucositis)	3	27,3
Grado 1 Dolor oral con o sin eritema, sin ulcera	7	63,6
Grado 2 Eritema y ulceración: puede tragar sólidos	1	9,1
Total	11	100,0

Fuente: Historia Clínica. Ficha de Recolección de Datos. Quijada 2016

Gráfico N°1:

Grado de severidad de la mucositis según la OMS de los pacientes pediátricos con leucemia linfoide aguda que recibieron glutamina y altas dosis de metotrexate.

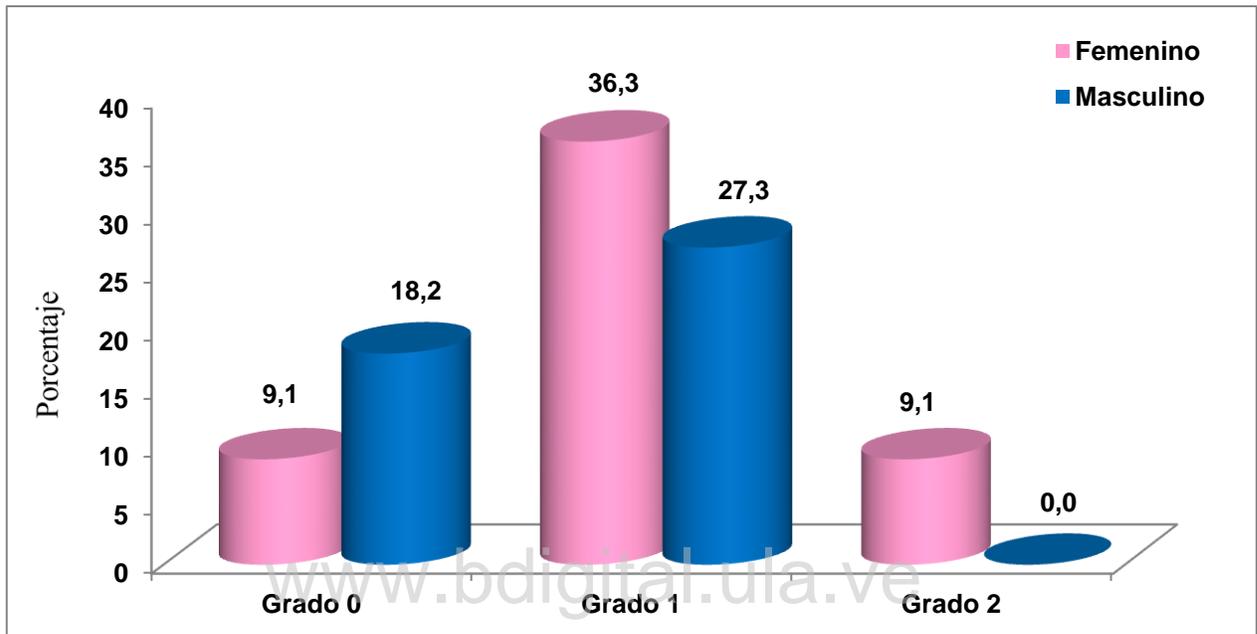


Fuente: Historia Clínica. Ficha de Recolección de Datos. Quijada 2016

Se encontró en la población estudiada de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que recibieron glutamina y altas dosis de metotrexate (n=11); que el 27,3% de los pacientes no presentó mucositis, mientras que el 63,6% tuvo mucositis grado 1 y sólo el 9,1% mucositis grado 2.

GRÁFICO N° 2

Relación del género con el grado de severidad de la mucositis de los pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda que recibieron glutamina y altas dosis de metotrexato.



Fuente: Historia Clínica. Ficha de Recolección de Datos. Quijada 2016
 $p = 0,497$. No es estadísticamente significativo

Se puede observar que en la población que recibió altas dosis de metotrexato y glutamina el 63,6% presentó mucositis grado 1: 36,3% correspondieron al sexo femenino y el 27,3% al sexo masculino. La mucositis grado 2 representada por el 9,1% de los casos en pacientes del sexo femenino, lo cual no es estadísticamente significativo con una $p > 0,05$.

TABLA N° 3

Relación de los días de duración y grado de severidad de la mucositis según la OMS de los pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda que recibieron glutamina y altas dosis de metotrexate.

Días de Duración	Grado de Severidad de la Mucositis							
	Grado 0		Grado 1		Grado 2		Total	
	Frec	%	Frec	%	Frec	%	Frec	%
2 días	0	0,0	2	18,2	0	0,0	2	18,2
3 días	0	0,0	5	45,4	0	0,0	5	45,4
5 días	0	0,0	0	0,0	1	9,1	1	9,1
Sin Mucositis	3	27,3	0	0,0	0	0,0	3	27,3
Total	3	27,3	7	63,6	1	9,1	11	100,0

Fuente: Historia Clínica. Ficha de Recolección de Datos. Quijada 2016
 $p= 0,001$. Es estadísticamente muy significativo

Se puede observar que en la población que recibió altas dosis de metotrexate y glutamina el 27,3% no presentó mucositis. Un 63,6% evidenció mucositis grado 1, donde el 45,4% tuvo una duración de la mucositis de 3 días y el 18,2% de 2 días. El 9,1% de la población con mucositis grado 2 tuvo una duración de 5 días, lo cual es estadísticamente muy significativo ($p<0,01$). Con un promedio de días de duración de $3,00 \pm 0,92$ días.

TABLA N° 4

Relación de los días de aparición y grado de severidad de la mucositis según la OMS en los pacientes pediátricos con leucemia linfoide aguda que recibieron glutamina y altas dosis de metotrexate.

Días de Aparición	Grado de Severidad de la Mucositis							
	Grado 0		Grado 1		Grado 2		Total	
	Frec	%	Frec	%	Frec	%	Frec	%
3 días	0	0,0	1	9,1	0	0,0	1	9,1
4 días	0	0,0	2	18,2	0	0,0	2	18,2
5 días	0	0,0	3	27,3	0	0,0	3	27,3
6 días	0	0,0	1	9,1	1	9,1	2	18,2
Sin Mucositis	3	27,3	0	0,0	0	0,0	3	27,3
Total	3	27,3	7	63,6	1	9,1	11	100,0

Fuente: Historia Clínica. Ficha de Recolección de Datos. Quijada 2016
 p= 0,047 Es estadísticamente significativo

Se encontró en los pacientes pediátricos que recibieron altas dosis metotrexate con glutamina que presentaron mucositis grado 1 representada por el 63,6%, el mayor porcentaje de los casos ocurrió en un tiempo menor a los 5 días. Así mismo se evidenció que el 9,1% presentó mucositis grado 2 a los 6 días, siendo significativo ($p < 0,05$). Con un promedio de días de aparición de la mucositis de $4,75 \pm 1,04$ días.

TABLA N° 5

Relación de los días de hospitalización durante la consolidación con el grado de severidad de la mucositis de los pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda que recibieron glutamina y altas dosis de metotrexate.

Días de hospitalización	Grado de Severidad de la Mucositis							
	Grado 0		Grado 1		Grado 2		Total	
	Frec	%	Frec	%	Frec	%	Frec	%
8 días	0	0,0	1	9,1	0	0,0	1	9,1
11 días	0	0,0	1	9,1	0	0,0	1	9,1
13 días	0	0,0	2	18,2	0	0,0	2	18,2
14 días	3	27,3	2	18,2	1	9,1	6	54,6
17 días	0	0,0	1	9,1	0	0,0	1	9,1
Total	3	27,3	7	63,6	1	9,1	11	100,0

Fuente: Historia Clínica. Ficha de Recolección de Datos. Quijada 2016
 p= 0,732 No es estadísticamente significativo

Los pacientes pediátricos que cumplieron la fase de consolidación estuvieron hospitalizados un máximo de 17 días (9,1% de los casos). La mayoría de la población estuvo 14 días o menos representada por el 54,6% con mucositis grado 1. No se evidenció significancia estadística, con una p= 0,732.

TABLA N° 6

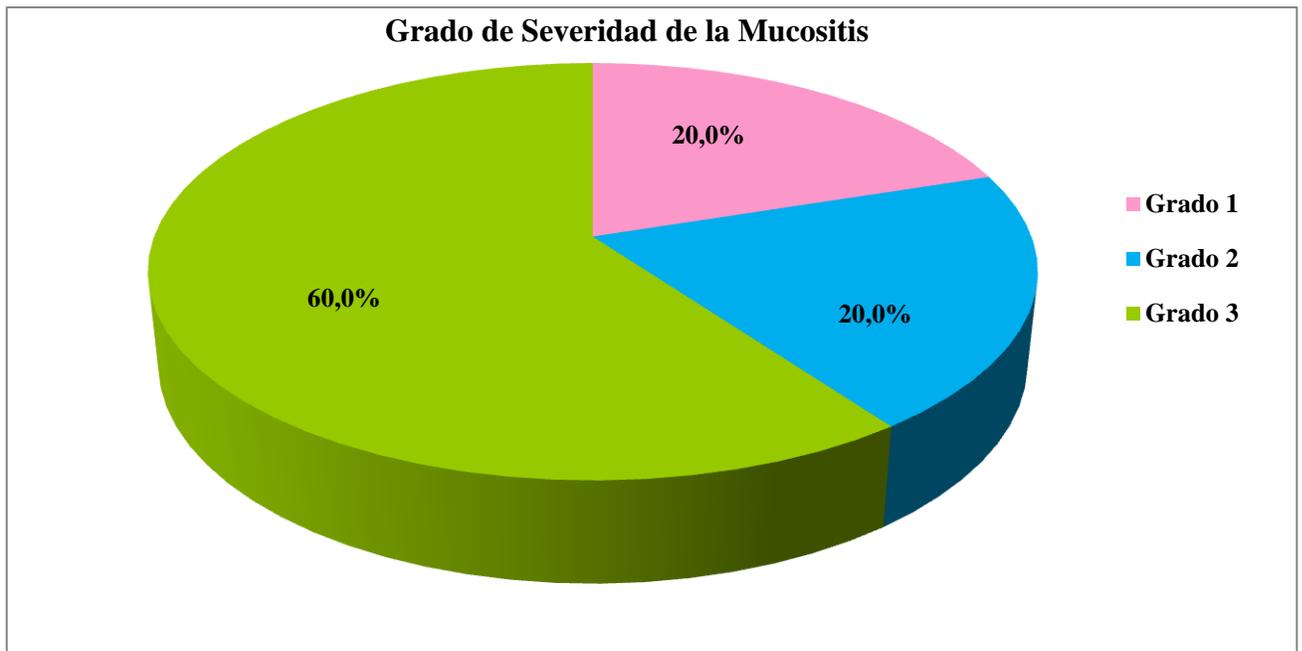
Grado de severidad de la mucositis en los pacientes pediátricos con leucemia linfoide aguda que recibieron altas dosis de metotrexate. Sin glutamina. Año 2015

Grado de Severidad de la Mucositis	Frec.	%
Grado 1 (Dolor oral con o sin eritema, sin ulcera)	2	20,0
Grado 2 (Eritema y ulceración: puede tragar sólidos)	2	20,0
Grado 3 (Eritema y ulceración: no puede tragar sólidos)	6	60,0
Total	10	100,0

Fuente: Data de LLA, Guerrero y Sepúlveda 2015. Ficha de Recolección de Datos.

GRÁFICO N° 3

Grado de severidad de la mucositis en los pacientes pediátricos con leucemia linfoide aguda que recibieron altas dosis de metotrexate. Sin glutamina. Año 2015



Fuente: Data de LLA, Sepúlveda, Guerrero y Salazar 2015. Historias Clínicas. Quijada 2016

En los pacientes observados en el año 2015 con leucemia linfoblástica aguda que no recibieron glutamina se evidenció que el 100% presentó mucositis de los cuales un 20% correspondió a mucositis grado 1 y grado 2 respectivamente y el 60,0% al grado 3, con un promedio de $7,00 \pm 2,44$ días de duración con un mínimo de 5 días y un máximo de 12 días de la mucositis; cabe destacar que el 30% de esta población presentó una infección asociada.

www.bdigital.ula.ve

Tabla N°7:

Relación del Grado de Severidad de la Mucositis de los pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda que no recibieron y los que si recibieron Glutamina con Altas Dosis de Metotrexate.

Grado de Severidad de la Mucositis	Glutamina			
	No Recibieron (2015)		Si Recibieron (2016)	
	Frec	%	Frec	%
Grado 0 (Sin Evidencias subjetivas u objetivas de mucositis)	0	0,0	3	27,3
Grado 1 Dolor oral con o sin eritema, sin ulcera	2	20,0	7	63,6
Grado 2 Eritema y ulceración: puede tragar sólidos	2	20,0	1	9,1
Grado 3 (Eritema y ulceración: no puede tragar sólidos)	6	60,0	0	0,0
Total	10	100,0	11	100,0

Fuente: Data de LLA año 2015 Sepúlveda, Guerrero y Salazar.. Historias Clínicas. Quijada 2016
 $p= 0,007$ Es estadísticamente significativo

Se puede evidenciar en los pacientes del año 2015 con leucemia linfoblástica aguda que no recibieron glutamina durante la administración de las altas dosis de metotrexate que un 20% de los casos presentaron mucositis grado 1 y grado 2 respectivamente y un 60,0% al grado 3, en relación a los resultados obtenidos en los pacientes que si recibieron administración de glutamina, donde la mayoría de la población mostró mucositis grado 1 (63,3% de los casos); 9,1% mucositis grado 2 y no se evidenció mucositis grado 3, lo cual es estadísticamente significativo, con una $p= 0,007$.

DISCUSIÓN

En los pacientes con cáncer es considerada la mucositis oral la toxicidad más difícil de tolerar relacionada con el tratamiento. La leucemia linfocítica aguda, es el cáncer más común en la edad pediátrica. La leucemia linfoblástica aguda en niños en Venezuela reporta que el grupo etario más afectado es el de 2-5 años, con una incidencia similar y relación de 1:1 entre géneros. Actualmente, la columna vertebral de la mayoría de los grupos de trabajo y protocolos tanto europeos como americanos, se basan en la asociación de vincristina, prednisona, L-asparaginasa, doxorubicina en la fase de inducción y altas dosis de metotrexate en infusión intravenosa en la fase de consolidación. Los efectos colaterales más importantes del metotrexate son la mielosupresión, mucositis, náuseas, vómitos, rash descamativo, toxicidad hepática y neumonitis.¹ Se estima que cada año hay aproximadamente 400 000 casos en Estados Unidos de mucositis oral inducida por terapia.⁴

Este estudio se realizó con el objeto de evaluar el beneficio que puede tener el uso de la glutamina oral, en forma de Glutapak-10®, en relación a la presencia de mucositis (grado de severidad, duración, días de fase de consolidación e infecciones asociadas) en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que reciben altas dosis de metotrexate, hospitalizados en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, en la ciudad de Mérida, Venezuela, se evidencia que en los datos encontrados hubo diferencias en el género a predominio del sexo femenino al igual que la literatura refiere mayor riesgo de desarrollo de mucositis en el sexo femenino.

Los resultados obtenidos en este estudio permiten ahora valorar y comparar la problemática que tiene la mucositis en los pacientes pediátricos que reciben altas dosis de quimioterapia en nuestra región, refiriendo que las drogas que afectan la síntesis de ADN tienen la mayor incidencia de mucositis, como los antimetabolitos (metotrexato, 5-fluoracilo) y los análogos de purinas (citarabina) con incidencias cercanas a 40-60%, datos que son apoyados por el estudio de Stachowicz-Stencel Et al⁹.

En el estudio de Vanegas Et al ¹² y la literatura de Kumar Et al ²² la edad ha demostrado ser un factor de riesgo dado a que los niños experimentan mucositis más frecuente y debilitante, probablemente debido a la alta tasa de recambio celular. Este hecho se expone claramente en nuestro estudio donde se evidencia que el grupo etario más afectado correspondió al grupo de edad de 2-5 años con un 63,6%; el grupo de edad de 6-10 años sólo fue de un 18,2% y para el grupo de 11-15 años de un 18,2%.

En ésta investigación, la severidad de la mucositis en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda que recibieron altas dosis de metotrexate, el 27,3% de los casos no presentaron mucositis, la población predominantemente corresponde a mucositis grado 1 en un 63,6% de los casos, tomando en cuenta la presencia de dolor y eritema, sin úlceras. Con una severidad máxima grado 2 representada por un 9,1% de casos. No se observó mucositis grado 3 y 4, coincidiendo estos resultados con los hallazgos de Caitlin Et al⁸ y Skubitz Et al¹³ relacionado a que se puede reducir significativamente la gravedad promedio de la mucositis, fundamentalmente en los pacientes que recibieron la glutamina por vía oral.

www.bdigital.ula.ve

El tiempo de duración de los diferentes grados de mucositis que presentaron los pacientes en este estudio estuvo entre 3 a 5 días, siendo estadísticamente muy significativo ($p < 0,01$) y con un promedio de días de duración de $3,00 \pm 0,92$ días, hallazgo que coincide con las investigaciones realizadas por Caitlin Et al⁸ y Vanegas Et al ¹², donde evidenciaron reducción del número de días de la mucositis, con la adición de la glutamina oral en pacientes que recibieron altas dosis de quimioterapia.

Otro de los hallazgos relevantes relacionados con la mucositis y el uso de glutamina, en el presente estudio, fue la disminución de infecciones adquiridas por los pacientes, así como la duración de su hospitalización durante el cumplimiento de la fase de consolidación, como lo afirma Stachowicz-Stencel Et al⁸ en su estudio. De igual manera es importante resaltar, luego de realizar una revisión pormenorizada de los resultados obtenidos, en relación con los pacientes con leucemia linfoblástica aguda que recibieron altas dosis de metotrexate sin glutamina oral durante el año 2015, disminución de los días de duración y severidad de la mucositis oral, coincidiendo con los estudios de Crowther Et al¹⁰ y Aquino Et al¹¹.

Comparando con los pacientes del IAHULA, en el año 2015, que recibieron tratamiento de consolidación con altas dosis de metotrexate, sin glutamina se observó, que el 60% de la población presentó mucositis grado 3 a diferencia de la observada en los pacientes de ésta investigación, donde la mayoría de la población, representada por el 63,3% de los casos evidenció mucositis grado 1; sólo 9,1% mucositis grado 2 y no se evidenció mucositis grado 3, lo que demuestra la eficacia de la suplementación con glutamina en los pacientes durante el 2016, lo cual es estadísticamente significativo, con una $p= 0,007$.

www.bdigital.ula.ve

CONCLUSIONES

Las altas dosis de metotrexate traen efectos positivos en la leucemia linfoide aguda, pero también aumenta significativamente la incidencia de complicaciones de la quimioterapia, afectando seriamente la calidad de vida de los niños. La mayor parte de los pacientes estudiados correspondieron al grupo etario comprendido entre los 2 y 5 años de vida, siendo predominante el sexo femenino.

En los pacientes que recibieron metotrexate a dosis altas durante la fase de consolidación I del tratamiento con suplemento de glutamina oral presentó mucositis en un total de 72,7% con mayor porcentaje de mucositis grado 1 (63,6%), mucositis grado 2 (9,1%), evidenciándose que un 27,3% no desarrollo mucositis y ningún paciente presentó grado 3 y 4.

La duración de la mucositis fue en la mayoría de los pacientes estudiados menos de 5 días, siendo estadísticamente muy significativo ($p < 0,01$). Con un mayor porcentaje de mucositis grado 1.

Se evidenció que no hubo neutropenia ni desarrollo de infección en los pacientes durante los días con la presencia de mucositis.

Así mismo 1 (9,1%) paciente presentó retraso en el cumplimiento del tratamiento por neutropenia moderada posterior a 14 días de las altas dosis de metotrexate.

Se encontró que en los pacientes que cumplieron altas dosis de metotrexate durante el año 2015, sin administración de glutamina, un 60% tuvo mucositis grado 3, un 20% mucositis grado 1 y grado 2, asociado a una infección en un 30% de éstos. A diferencia de los resultados obtenidos en nuestra investigación donde se evidenció reducción del grado de severidad, días de duración de la mucositis y además de los días de hospitalización durante el tratamiento.

La dosis utilizada fue bien tolerada, sin evidencia de efectos colaterales relacionados a su uso.

RECOMENDACIONES

Realizar una adecuada evaluación de la cavidad oral y mucosas en general antes, durante y después del inicio de los esquemas de quimioterapia que contemplan altas dosis de quimioterapia a fin de disminuir las complicaciones relacionadas con la toxicidad de los antineoplásicos.

Uso de la glutamina oral de forma preventiva, a dosis de 7,5 gr 2 veces al día, 4 días antes del inicio de la infusión del metotrexate hasta 14 días posterior, debido a que juega un papel importante en el mantenimiento de células como las localizadas en la mucosa del tracto gastrointestinal, así como para los linfocitos, macrófagos, fibroblastos. Además, que no se presentó efectos adversos relacionados con su uso.

Considerar el uso de glutamina oral en pacientes oncológicos que cumplen protocolos de quimioterapia que contemplan altas dosis de metotrexate como terapia de apoyo a fines de disminuir la mucositis severas e infecciones agregadas como efecto secundario a la quimioterapia, evitando así el retraso o suspensión del tratamiento.

Desarrollar investigaciones con poblaciones más extensas y otros protocolos de quimioterapia con otros medicamentos, tanto en pacientes adultos como pediátricos, involucrando estrechamente al servicio de nutrición de nuestro recinto hospitalario.

BIBLIOGRAFÍA

1. I Consenso Venezolano sobre Leucemia Aguda en la infancia y adolescencia. Sociedad Venezolana de Hematología. 2013.
2. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Systemic Review* 2007.
3. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 277-84.
4. Ruiz-Esquide G, Nervi B, Vargas A, Maíz A. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. Artículo de revisión. *Revista Médica de Chile*. 2011; 139: 373-381.
5. Naidu R, Venkat G, Usha Rani P, Iyyapu K, Suman A, and Priyadarshni R. Chemotherapy induced and/or radiation therapy induced oral mucositis complicating the treatment of cancer. *Journal Neoplasia*. 2004 Sep; 6(5): 423–431.
6. Han Y, Fengzhi Z, Jinshen W, Zhu Y, Jianhua D, Yueqing B et al. Application of Glutamine-enriched nutrition therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia *Nutrition Journal* (2016) 15:65
7. D'Hondt L, Lonchay C, André M, Canon J. Oral mucositis induced by anticancer treatments: physiopathology and treatments. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2006;2(2) 159–168.
8. Caitlin S., Stephen H., Raksha R., Jacob H., Garey K., Meghana V. Et al Oral Glutamine in Preventing Treatment-Related Mucositis in Adult Patients With Cancer: A Systematic Review. *Nutrition in Clinical Practice*. 2015; 20 (10): 1-9
9. Stachowicz-Stencel T, Synakiewicz A. Glutamine as a supplemental treatment in pediatric and adult oncology patients. *Expert Opin. Investig. Drugs, Poland*. 2012, 21(12):1861-1871
10. Crowther M, Avenell A, Culligan DJ. Systematic review and metaanalyses of studies of glutamine supplementation in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 413-25.
11. Aquino VM, Harvey AR, Garvin JH, Godder KT, Nieder ML, Adams RH et al. A double-blind randomized placebo-controlled study of oral glutamine in the prevention of

- mucositis in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pediatric blood and marrow transplant consortium study. *Bone Marrow Transplantation*. 2005; 36,611–616.
12. Vanegas T, Aguilar Y, Valero A, Sevilla S. Glutamina oral en pacientes pediátricos oncológicos con altas dosis de metotrexato y doxorubicina. 2002-2004. *Revista Venezolana Oncología*. 2004; 16(4):207-212.
 13. Skubitz KM, Anderson PM. Oral glutamine to prevent chemotherapy induced stomatitis: a pilot study. *Journal of Laboratory and Clinical. Medicine*. 1996; 127: 223-8.
 14. Charland S, Bartlett M y Torosain M. A significant metotrexate- glutamine pharmacokinetic. *Nutrition*, 11 (1995), pp. 772-780.
 15. Kuhn K, Muscaritoli M, Wischmeyer P y Stehle P. Glutamine as indispensable nutrient in oncology: experimental and clinical evidence. *Eur J Nutr* (2010) 49:197–210.
 16. Tsujimoto T, Yamamoto Y, Wasa M, Takenaka Y, Nakahara S, Takagi T. L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Oncology reports*. 2015; 33: 33-39.
 17. Rouse K, Nwokedi E, Woodliff JE. Glutamine enhances selectivity of chemotherapy through changes in glutathione metabolism. *Ann Surg*. 1995; 221:420-6.
 18. Rubio T, Cao Y, Hutchins L, Westbrook K, Klimberg S. Effect of Glutamine on Methotrexate Efficacy and Toxicity. *Annals of surgery*. 1998. Vol. 227, no. 5, 772-780.
 19. Anderson PM, Ramsay NKC, Shu XO, Rydholm N, Rogosheske J, Nicklow R,
 20. Weisdorf DJ. Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 1998; 22, 339–344.
 21. Ziegler T, Benfell K, Smith R, Young L, Brown E, Ferrari- Baliviera E, et al. Safety and metabolic effects of L- glutamine administration in humans. *J Parenteral Nutr*. 1990; 14(4): 137-146.
 22. Kumar G, Mridula S y Manoj P. Glutamine: A novel approach to chemotherapy-induced toxicity. *Indian J Med Pediatric Oncology*. 2012 Ene-Mar; 33 (1): 13-20.
 23. Alonso P, Basté M.A, Creus M, Del Pino M, Gómez C, Gómez A. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico. *Farmacía hospitalaria*. Vol. 25. N. ° 3, pp. 139-149, 2001.

GLOSARIO

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA): grupo heterogéneo de malignidades caracterizado por la expansión clonal y detención del desarrollo en un estadio específico de la hematopoyesis linfoide normal.

MUCOSITIS: es la inflamación de las membranas reproductoras del revestimiento del tracto gastrointestinal (GI). Normalmente se trata de un efecto adverso de los tratamientos de quimioterapia y radioterapia del cáncer.

MUCOSITIS GRADO 1: dolor con o sin eritema, sin presencia de úlceras.

MUCOSITIS GRADO 2: eritema y ulceración, puede deglutir sólidos.

MUCOSITIS GRADO 3: eritema y ulceración, no puede deglutir líquido.

MUCOSITIS GRADO 4: eritema y ulceración, el paciente no puede alimentarse.

TOXICIDAD: grado de efectividad que poseen las sustancias que, por su composición, se consideran tóxicas.

GLUTAMINA: es un aminoácido de cadena ramificada no esencial, importante portador no tóxico de nitrógeno en el cuerpo y un componente esencial de la dieta, que participa en una variedad de funciones fisiológicas, y es una fuente importante de combustible de los enterocitos y es un sustrato para la gluconeogénesis en el riñón, linfocitos y monocitos.

METOTREXATE: es un antimetabolito de la familia de los folatos, inhibe competitivamente la dihidrofolato-reductasa, enzima responsable de convertir el ácido fólico a tetrahidrofolato, el cofactor necesario para la transferencia de un carbono en muchas reacciones metabólicas. En dosis altas (> 30 mg/m²) el metotrexato inhibe las células en la fase S y ralentiza la entrada desde G1 a S.

ANEXOS

www.bdigital.ula.ve

Anexo 1

**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE HEMATOLOGÍA**

CONSENTIMIENTO INFORMADO

En el IAHULA, se está realizando la tesis de grado titulada: **Uso de glutamina (glutapak-10) en pacientes pediátricos hospitalizados con leucemia linfoblástica aguda, en IAHULA, Enero-Julio 2016,**
Yo, _____ CI: _____

En representación de _____ de _____ años de edad.

Siendo mayor de edad, en pleno uso de mis facultades mentales y sin que medie coacción ni violencia alguna, en completo conocimiento de la naturaleza, forma, duración, propósito e inconvenientes relacionados con el estudio que se me indicó, declaro mediante la presente:

- 1.- Haber sido informado(a) de manera clara y sencilla, por parte de la encargados de esta tesis, de todos los aspectos relacionados a ella.
- 2.- Tener conocimiento claro de que el objetivo del trabajo antes señalado es: Evaluar el uso de la glutamina oral (Glutapak-10®) en pacientes pediátricos con leucemia linfoide aguda que reciben altas dosis de metotrexate, ingresados en el servicio de Hematología
- 3.- Conocer bien el protocolo experimental expuesto por la encargada de la tesis, en el cual se establece que mi intervención en el trabajo consiste en permitir de forma voluntaria, administración de glutamina oral para el procesamiento de las muestras.
- 4.- Que la información médica obtenida será utilizada para los fines perseguidos por esta tesis.
- 5.- Que el equipo de personas que realizan esta investigación coordinada por la Dra. Yoselin Díaz me ha garantizado confidencialidad.
- 6.- Que cualquier pregunta o duda que tenga de este estudio, me será respondida oportunamente por parte del equipo de personas antes mencionado.
- 7.- Que bajo ningún concepto se me ha ofrecido, ni pretendo recibir, ningún beneficio de tipo económico mediante la participación de mi persona o por los hallazgos que resulten del estudio.
- 8.- Que mi participación en este estudio está sujeta a mi responsabilidad y que si en algún momento quisiere retirarme del mismo no existirán medidas ni sanciones legales en mi persona.
- 9.- El equipo de la presente investigación se compromete a guardar los resultados obtenidos, manteniendo total confidencialidad y al uso exclusivo de los mismos con fines académicos y no obteniendo ningún tipo de ganancia económica.

Nombre y Apellido

Firma

ANEXO 2

FICHA DE TRABAJO

USO DE GLUTAMINA EN PACIENTES CON LLA
I.A.H.U.L.A – MÉRIDA 2016

DIA	MES	AÑO

Historia Clínica

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

IDENTIFICACIÓN

Apellido(s) _____ Nombre(s) _____

Dirección: _____

Teléfonos: _____

1. GÉNERO Masculino Femenino

2. EDAD

			AÑOS
--	--	--	------

3. PESO

			KG
--	--	--	----

 4. TALLA

			m
--	--	--	---

5. SUPERFICIE CORPORAL

			m ²
--	--	--	----------------

6. FECHA DE INGRESO

DIA	MES	AÑO

7. DIAGNÓSTICO _____

8. GRUPO DE RIESGO

- 8.1. Estándar
- 8.2. Alto Riesgo
- 8.3. Muy Alto Riesgo

8.1	
8.2	
8.3	

9. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

9.1. Protocolo Nacional 2005

9.2. Protocolo Total XVI

9.1	
9.2	

10. FASE DE TRATAMIENTO

10.1. Inducción

10.2. Consolidación

10.1	
10.2	

11. FÁRMACOS

11.1. Metotrexate

11.2. Doxorubicina

11.3. Ciclofosfamida

11.4. Citarabina

11.5. Etopósido

11.1	
11.2	
11.3	
11.4	
11.5	

12. DOSIS DEL FÁRMACO

					mg / m ²
--	--	--	--	--	---------------------

13. REPETICIÓN DE TRATAMIENTO

Sí

No

14. USO DE GLUTAPAK-10 (7,5 g BID VO)

Sí

No

15. PRESENCIA DE MUCOSITIS

Sí

No

16. GRADOS DE MUCOSITIS

0	1	2	3	4

17. DURACIÓN DE MUCOSITIS

Días	Sem.

18. INFECCIÓN SOBREGREGADA

Sí

No

19. RETRASO DE DOSIS SIGUIENTE

Sí

No