



---

Universidad Autónoma del Estado de México

Facultad de Medicina

Maestría en Ciencias de la Salud

**“Efecto de la glutamina parenteral en pacientes con  
neoplasia digestiva”**

**TESIS**

Para Obtener el Grado de  
Maestra en Ciencias de la Salud

Presenta:

L.N. Yazmín Lizeth Beltrán Cháidez

Comité de Tutores

Tutor Académico: Dra. en C. Ma Victoria Domínguez García

Tutor Interno: PhD. Miriam Verónica Flores Merino

Tutor Externo: M. en NSD Diana Yolanda Reyes Barretero

Toluca, Estado de México Mayo 2016

## ÍNDICE

	Pág.
Resumen/ Summary	4
1. MARCO TEÓRICO	7
I. Epidemiología del cáncer.	7
• Epidemiología del cáncer en México.	7
II. Estado de nutrición y cáncer.	8
• Tipos de desnutrición de cáncer.	10
• Causas de desnutrición en el paciente con cáncer.	11
• Consecuencias de la desnutrición en cáncer.	13
• Síndrome anorexia-caquexia.	13
III. Evaluación del estado de nutrición en cáncer.	15
• Métodos para evaluar el estado de nutrición.	15
IV. Intervención nutricional en el paciente con cáncer.	17
V. Nutrición parenteral en pacientes con cáncer.	17
• Indicaciones	18
• Metas terapéuticas.	18
VI. Glutamina	19
• Funciones de la glutamina.	19
VII. Glutamina en cáncer.	20
VIII. Antecedentes	21
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
3. HIPÓTESIS	25
4. OBJETIVOS	26
5. JUSTIFICACIÓN	27
6. MATERIAL Y MÉTODO	29
6.1 Diseño de estudio.	29
6.2 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.	29
6.3 Procedimiento.	30
6.4 Variables de estudio.	32
Operacionalización de las variables	33
6.5 Implicaciones Bioéticas.	35
6.6 Recolección de datos.	36
6.7 Análisis estadístico.	36
7. RESULTADOS	37
7.1 Artículo original	37
7.1.1 Página frontal del manuscrito	34
7.1.2 Resumen/ Abstract	35
7.1.3 Introduction	37
7.1.4 Patients and methods	41
7.1.5 Results	43
7.1.6 Discussion	48
7.1.7 Conclusions	51
7.1.8 References	52
8. CONCLUSIONES GENERALES	56

8.1	Conclusiones	56
8.2	Limitaciones	57
8.3	Consideraciones	57
9.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
10.	ANEXOS	63

## RESUMEN

**Introducción:** La glutamina es considerado un aminoácido semi-esencial en situaciones de alto estrés metabólico como el cáncer o cirugía. Un 40 a 80% de los pacientes con cáncer desarrollan desnutrición durante la enfermedad; es por ello que el apoyo nutricio tiene un papel muy importante en el tratamiento de la enfermedad.

**Objetivo:** Analizar el efecto de la glutamina parenteral en pacientes con neoplasia digestiva sometidos a cirugía.

**Método:** Estudio prospectivo, intervencional, longitudinal. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un grupo de estudio, control y suplementado con glutamina. Ambos grupos recibieron nutrición parenteral. Constó de dos fases; la fase uno se realizó el primer día con la intervención y la fase dos, el día siete con la intervención. En ambas fases se realizaron los mismos procedimientos; evaluación del estado de nutrición, muestra sanguínea para analizar metabolismo proteico, marcadores celulares y control metabólico y cuestionario para medir función gastrointestinal.

**Resultados:** Ambos grupos mejoraron estado de nutrición posterior a la intervención, sin embargo el grupo suplementado mejoró significativamente ( $p=0.018$ ); en el grupo control no hubo mejora en la función gastrointestinal en comparación al grupo suplementado que mejoró significativamente de una disfunción severa a una leve ( $p=0.0001$ ). Respecto a los marcadores celulares, en el grupo control no hubo cambios significativos en las concentraciones de linfocitos, monocitos y neutrófilos, comparado con el grupo suplementado, incrementando las concentraciones de linfocitos ( $p=0.023$ ) y monocitos ( $p=0.009$ ). El grupo suplementado incrementó significativamente las concentraciones de prealbúmina ( $p=0.020$ ).

**Conclusiones:** La suplementación con glutamina sugiere un buen apoyo nutricio en las condiciones de estos pacientes, mejorando notablemente función gastrointestinal que conlleva a una mejor absorción de los nutrientes y por ende mejora estado de nutrición, incrementando niveles de Prealbúmina; así mismo es un buen precursor en la proliferación de monocitos y linfocitos.

*Palabras clave:* glutamina, cáncer gastrointestinal, nutrición parenteral.

## SUMMARY

**Introduction:** Cancer patients present a deteriorated nutritional status, therefore nutritional intervention has an important role in the treatment. Total parenteral nutrition (TPN) is the nutritional support indicated for patients that were subjected to a major surgery and have gastrointestinal complications; this support could be improved with glutamine, which is a non-essential amino acid and is the most abundant free amino acid in the body and have an important role in cancer patients.

**Aim:** analyze the effect of parenteral glutamine in patients with gastrointestinal cancer that were undergoing surgery

**Material and method:** A prospective, interventional, longitudinal; 42 patients were included. Patients were allocated in two groups; supplemented with glutamine (at a dose of 0.4g per kg per day) and non-supplemented. All patients were prescribed not less than 1.5g per kg per day of amino acids while receiving TPN. The measurements were performed at day one and at day seven with the TPN. In both times the nutritional status was evaluated, a blood sample was taken to analyze hematic cytometry, protein metabolism and biochemical data; and a questionnaire was applied to measure gastrointestinal function.

**Results:** The 57.5% of patients were women, mean age was 58 years. Patients presented micronutrient deficiency (70%), muscle wasting (62.5%), and dehydration (40%). Mean body mass index was 24.4 kg/m<sup>2</sup>. After the intervention the nutritional status in both groups improved, however in the group supplemented the nutritional status was significantly better ( $p= 0.018$ ). According to gastrointestinal function, the group supplemented improved to severe dysfunction to mild, considering significant change ( $p=0.0001$ ); group non supplemented progress to moderate dysfunction to severe. In group non supplemented there was not change in any blood cell marker; group supplemented improved its concentrations of lymphocytes ( $p=0.023$ ) and monocytes (0.009). In both groups the albumin concentrations did not change, but only in group supplemented the prealbumin improved significantly ( $p=0.020$ )

**Conclusions:** Supplementation with glutamine improves nutritional status and prealbumin is a sensitive marker to measure changes in protein-energy intakes, also improves gastrointestinal function and it is good substrate for lymphocytes and monocytes.

*Key words:* Glutamine, parenteral nutrition, gastrointestinal cancer, surgery

## **1. MARCO TEÓRICO**

### **I. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER**

El cáncer comienza en una célula, la transformación de una célula normal en una tumoral es un proceso que abarca varias fases y suele consistir en la progresión de una lesión precancerosa a un tumor maligno. Esas modificaciones son resultado de la interacción entre los factores genéticos de una persona y tres categorías de agentes externos:

- *Carcinógenos físicos*: radiaciones, luz ultravioleta, etc.
- *Carcinógenos químicos*: humo de tabaco, humo de leña o carbón, asbesto, etc.
- *Carcinógenos biológicos*: infecciones por virus, bacterias o parásitos. (1)

De acuerdo a GLOBOCAN de 2012 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Se le atribuyen 8.2 millones de muertes durante el 2012. Aproximadamente el 30% de las muertes por ésta enfermedad son debidas a cinco factores de riesgo conductuales y dietéticos: sobrepeso y obesidad, consumo bajo de frutas y verduras, sedentarismo, consumo de tabaco y alcohol.

Los principales tipos de cáncer son los siguientes: pulmón (1.59 millones de defunciones), hepático (745,000 defunciones), gástrico (723,000 defunciones), colorrectal (694,000 defunciones), mama (521,000 defunciones) y esófago (400,000 defunciones). (2)

Alrededor de 2 millones de casos de cáncer cada año son causados por agentes infecciosos; los países en desarrollo son los que presentan más casos. La infección por *Helicobacter pylori*, virus de hepatitis B y C e infección por virus del papiloma humano son responsables de 1.9 millones de casos de cáncer, principalmente gástrico, cervico-uterino y hepático. Aproximadamente el 30% de los casos atribuibles a infecciones ocurren en personas menores a 50 años de edad. (3)

### **EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER EN MÉXICO.**

En México se han presentado cambios en la dinámica poblacional, en cuanto a enfermedades y mortalidad. El cáncer se considera un problema de salud nacional; datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) del año 2007 ubican a los tumores malignos

como la tercera causa de muerte en el país por debajo de la diabetes mellitus y por encima de las enfermedades isquémicas del corazón. En México, la primera causa de muerte en mujeres entre los 30 y 59 años de edad es el cáncer, mientras que entre los 15 y 29 años de edad es la segunda causa. La muerte por cáncer se ha incrementado en la última década (de 2000 a 2010), pasando de una tasa de 59 a 66 eventos por cada 100 000 habitantes. (4) Por otra parte según las estimaciones de la Unión Internacional Contra el Cáncer, cada año se suman 128,000 casos de mexicanos. (5)

De acuerdo al INEGI durante el 2010 se registraron 70, 445 casos de defunciones causadas por el cáncer. En tanto que durante el 2012 el cáncer de mama fue la segunda causa de muerte en mujeres mayores de 20 años de edad (15.38 de cada 100,000 mujeres mayores de 20 años de edad). Las principales causas de muerte por cáncer en el año 2010 fueron: cáncer de pulmón (6,795 casos), hígado y vías biliares (5,393 casos), mama (5,094 casos), próstata (5,508 casos), gástrico (4,697 casos), colorrectal (4,056 casos), cervicouterino (3,959 casos). (6)

## **II. ESTADO DE NUTRICIÓN Y CÁNCER**

El cáncer es una de las enfermedades de mayor importancia en el área de la salud, no solo por su frecuencia sino por su alta morbimortalidad. Se pueden mejorar los índices de mortalidad, principalmente con diagnóstico oportuno y un mejor tratamiento oncológico y de apoyo, dentro del que se encuentra el soporte nutricional.

Existe una fuerte relación entre nutrición y cáncer, ya que una inadecuada alimentación puede aumentar la incidencia de determinados tipos de cáncer, además el cáncer y los tratamientos antineoplásicos pueden inducir la aparición de desnutrición; de un 40 a 80% de los pacientes neoplásicos durante la enfermedad presentan algún grado de desnutrición. (7)

La desnutrición es una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes oncológicos. De 15 a 20% de los pacientes presentan desnutrición al diagnóstico y éste se incrementa hasta un 80 a 90% en la enfermedad avanzada. (8)

Los pacientes con neoplasia digestiva presentan en un 45 a 85% algún grado de desnutrición al momento del diagnóstico, esto se debe a que más del 60% de los diagnósticos se encuentran en etapa avanzada. (9)

La nutrición es un proceso fundamental en el manejo de los pacientes con cáncer e influye de manera importante en la morbimortalidad. Un porcentaje elevado de estos pacientes presentan al momento del diagnóstico síntomas y signos de desnutrición, principalmente una pérdida de peso no intencionada que se relaciona con la disminución de la calidad de vida y un peor pronóstico de vida.

La anorexia es un síntoma común, puede deberse a efectos secundarios del tratamiento, presencia de dolor o depresión, lo que conlleva a desarrollar desnutrición. En presencia de desnutrición hay disminución de las proteínas viscerales y somáticas, produciendo disminución de la funcionalidad esquelética e inmunodepresión, lo que a su vez aumentará la incidencia de infecciones y trastornos en la cicatrización de las heridas.

En los pacientes con cáncer existe una gran dificultad para mantener o mejorar su estado nutricional; si no se toman medidas adecuadas de apoyo nutricional, puede presentarse un deterioro progresivo del estado de nutrición. (10) La enfermedad en si produce alteraciones metabólicas inducidas por el tumor, esto aunado a síntomas debido al tratamiento como estrés, náusea, vómito, diarrea, anorexia y depresión, entre otros, que contribuirán a la aparición de desnutrición energético-proteica severa, exacerbada por un incremento del gasto energético y una deficiente ingestión de alimentos por parte del paciente. (11)

Según estudios del Eastern Cooperative Oncology Group, la frecuencia de pérdida de peso en pacientes con cáncer según el tipo de tumor es mayor en aquellos con cáncer gástrico, seguido de páncreas, pulmón, colon y próstata. Se presenta un porcentaje de pérdida de peso del 5 al 10%. (12)

## TIPOS DE DESNUTRICIÓN EN CÁNCER

En general hay dos tipos de desnutrición en el paciente con cáncer: aguda y crónica. En la siguiente tabla se describen las características que presenta cada tipo de desnutrición.

<b>TIPOS DE DESNUTRICIÓN</b>		
<b>CARACTERÍSTICA</b>	<b>DESNUTRICIÓN CRÓNICA</b>	<b>DESNUTRICIÓN AGUDA</b>
<b>Factor causal</b>	Déficit energético	Déficit proteico
<b>Evolución</b>	Crónica	Aguda
<b>Estado general</b>	Denota desnutrición	Desnutrición no manifiesta
<b>Pérdida de peso</b>	Presente	Mínima o ausente
<b>Edema</b>	Ausente	Presente
<b>Cabello</b>	Normal	Cambios de pigmentación
<b>Proteínas plasmáticas</b>	Normales o levemente disminuidas	Disminuidas
<b>Inmunidad</b>	Normales o levemente disminuidas	Disminuidas
<b>Mortalidad</b>	Reducida	Alta

Tabla 1. Tipos de desnutrición en cáncer. (13)

Cuando se presentan ambas, recibe el nombre de mixta o energético-proteica. Se puede desarrollar una u otra, dependiendo del momento en el que surge y cómo evoluciona la desnutrición y su causa. Así la falta de ingestión de nutrimentos en forma crónica permite al organismo un período de adaptación, lo cual produce que el paciente esté delgado, con bajo peso, pérdida del tejido graso y reducción del volumen muscular. Por otra parte, cuando la desnutrición aparece y se desarrolla de manera rápida o aguda, como en pacientes que presentan complicaciones, infecciones o están en ayuno prolongado, hay un período corto de adaptación, presentando pérdida muscular, disminución de las proteínas viscerales, edema, inmunodepresión y la pérdida de peso es mínima; este tipo de desnutrición suele tener por lo general un pronóstico malo. (13)

La expresión máxima de desnutrición es la caquexia tumoral, la cual se considera que tiene una fuerte relación directa o indirectamente con la muerte de un tercio de los pacientes que presentan cáncer. La disminución de masa muscular conlleva a una pérdida de fuerza, lo que tiene consecuencias en el estado funcional del paciente y aumenta la dependencia de cuidados por terceras personas, disminuyendo su calidad de vida. (7)

Los pacientes desnutridos por tanto, presentarán mayor morbimortalidad postquirúrgica, debido a complicaciones como: infección de herida quirúrgica, dehiscencia de anastomosis, sepsis y dificultad de cicatrización, entre otros, lo cual implicará estancias hospitalarias más largas y mayor costo económico. (9)

## **CAUSAS DE LA DESNUTRICIÓN EN EL PACIENTE CON CÁNCER**

Las causas de desnutrición en el paciente con cáncer pueden deberse a 3 patrones: 1) mecanismos básicos de desnutrición en el cáncer, 2) caquexia cancerosa, 3) causas de desnutrición relacionadas con el tumor (alteraciones del aparato digestivo, alteraciones metabólicas y producción de sustancias caquectizantes), con el paciente (síndrome anorexia-caquexia) y producidas por el tratamiento antineoplásico (cirugía, radioterapia y quimioterapia). (7)

La presencia de cáncer en el aparato digestivo puede inducir a complicaciones mecánicas o funcionales que pueden alterar la manera de alimentación del paciente, lo que conlleva a un deterioro pronto del estado de nutrición. En los tramos más distales del tracto digestivo, la aparición de cuadros oclusivos o subocclusivos aunado a una mala digestión y malabsorción son algunos de los signos que llevan a desnutrición. (11)

Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que son sometidos a cirugía pierden al menos temporalmente la capacidad de deglución, la recuperación de este tipo de cirugías lleva cierto tiempo lo que impide al paciente alimentarse adecuadamente y cumplir con sus necesidades energéticas. (14)

Entre las alteraciones psicológicas que pueden provocar una importante alteración en la nutrición son la depresión, la ansiedad y el miedo, estas son emociones comunes experimentadas en personas con cáncer que conllevan a anorexia. (11)

En cuanto a las causas relacionadas con el tratamiento antineoplásico que pueden llevar a desnutrición son:

1. *Cirugía oncológica*: está relacionada directamente con un alto estrés metabólico, aumentando las necesidades de energía y nutrimentos. En cualquier tipo de cirugía son comunes el dolor, la anorexia, la astenia y puede presentarse algún grado de gastroparesia e íleo paralítico, comprometiendo la ingestión de alimentos. (11) En las cirugías del tracto digestivo hay alteraciones como saciedad precoz, síndrome de dumping, malabsorción de vitamina B12, hierro y calcio, intolerancia a la lactosa, diarrea y alteraciones hidroelectrolíticas. (13)
2. *Radioterapia*: los efectos secundarios aparecen en las primeras dos semanas después de comenzar el tratamiento. Los signos y síntomas dependen de la parte del cuerpo donde se esté recibiendo la radioterapia. (15) Las principales áreas de radiación que repercuten en el estado de nutrición son: cabeza (náusea, vómito, dificultad para tragar, dolor), tórax (dolor de garganta, tos, dificultad para respirar, dolor al tragar), cabeza y cuello (cambios en la boca y garganta, dificultad para tragar, cambios en el sentido del gusto y dolor), área pélvica, estómago, abdomen y recto (diarrea, náusea, vómito, enteritis, colitis, proctitis, malabsorción, enteropatía colérica, alteraciones hidroelectrolíticas, cistitis, úlceras, estenosis, fistulas y cuadros oclusivos). (16)
3. *Quimioterapia*: la aparición de los síntomas y su intensidad dependen de factores como: tipo de fármaco utilizado, esquema de tratamiento (mono o poliquimioterapia), dosis, duración del tratamiento y terapias concomitantes, así mismo la susceptibilidad individual de cada paciente influirá en el estado de nutrición y clínico. Los agentes quimioterapéuticos no afectan únicamente a las células malignas sino también a las células sanas como la médula ósea, el tracto digestivo y los folículos pilosos, entre otros. (13) Los efectos adversos que pueden afectar el estado de nutrición son: náuseas, vómito, anorexia, alteraciones del gusto, mucositis, enteritis, ulceraciones de la mucosa, malabsorción, diarrea explosiva que puede llegar a ser muy intensa y con presencia de sangre. (17)

## **CONSECUENCIAS DE LA DESNUTRICIÓN EN EL CÁNCER**

La desnutrición tiene un impacto negativo en la salud del paciente con cáncer, causando una serie de alteraciones en la estructura y función de órganos y sistemas. Entre los efectos primarios de la desnutrición se encuentran: mayor incidencia de infecciones, retraso en la curación de heridas, dehiscencia de anastomosis, hipoproteinemia, menor motilidad intestinal y debilidad muscular. En cuanto a los efectos secundarios se encuentran: mayor morbimortalidad, mayor tiempo de estancia hospitalaria y menor calidad de vida. (18)

La eficacia del tratamiento antineoplásico puede disminuir su acción terapéutica debido a la presencia de desnutrición ya que se asocia con una menor respuesta a la radioterapia y a la quimioterapia, teniendo una menor tolerancia al tratamiento. Las diferencias en la respuesta al tratamiento es reflejo de la desnutrición de los pacientes, por tanto la cinética de las células tumorales puede verse lentificada, siendo entonces menos sensibles a los agentes quimioterapéuticos. Así mismo, se ve aumentada la toxicidad por los tratamientos. La disminución de las proteínas circulantes impide un adecuado ligamento de los fármacos a estas, alterando sus periodos de semivida y características farmacocinéticas. (13)

El cáncer se asocia con desregulación metabólica, estado inflamatorio latente y anorexia. Las consecuencias clínicas de los trastornos mencionados anteriormente incluyen caquexia relacionada con el cáncer y el síndrome de anorexia-caquexia. Estos estados clínicos empeoran el pronóstico y conducen al deterioro de la calidad de vida. Se asume que aproximadamente el 22% de las muertes de los pacientes con cáncer están directamente relacionadas con la desnutrición. (19)

## **SÍNDROME ANOREXIA-CAQUEXIA**

La anorexia-caquexia es un síndrome que afecta a un gran número de pacientes con cáncer, no sólo en etapas avanzadas, también puede presentarse durante la evolución de la enfermedad. La anorexia es la pérdida del deseo de comer y la caquexia es un estado en el

que hay una pérdida importante y progresiva de masa muscular. La caquexia puede presentarse antes de que se manifieste la pérdida de peso, es consecuencia de la disminución en la ingestión de alimentos asociada con un incremento del gasto energético y a una serie de alteraciones metabólicas mediadas por el propio tumor. (20)

Los pacientes que cursan con un estado de anorexia-caquexia presentan distintas alteraciones metabólicas. Se sabe que aproximadamente el 60% de los pacientes oncológicos tienen un gasto energético mayor en reposo, de éstos el 35% presentan estados hipometabólicos y un 25% estados hipermetabólicos. Cuando se presenta un estado de anorexia-caquexia hay un incremento en la actividad de vías catabólicas como la proteólisis, lipólisis y excesivo funcionamiento del ciclo de Cori en el hígado. (21)

Las alteraciones metabólicas representan un aspecto importante de este síndrome, ya que aún en ausencia de desnutrición, pueden determinar un balance energético y nitrogenado negativo junto con un deterioro grave del organismo. (22)

Otro factor que puede condicionar la pérdida de peso en el paciente caquético es una mala adaptación del metabolismo proteico, lipídico y glucídico, ocasionando por tanto hipoglucemias, síndrome de resistencia periférica a la insulina, oxidación excesiva de ácidos grasos, hipertriacilgliceridemia, disminución de la concentración de la lipoproteína lipasa y reducción de la síntesis de ácidos grasos libres y monoacilglicerol. (21)

En este síndrome hay presencia de astenia que está relacionada con el desgaste muscular. Debido a la anorexia, durante el ayuno las proteínas musculares son degradadas para proveer aminoácidos, los cuales serán utilizados para la gluconeogénesis; por otra parte, durante periodos de ayuno prolongado la degradación proteica se encuentra disminuida para conservar el nitrógeno y mantener la masa magra corporal; esta capacidad de conservación de nitrógeno está ausente en pacientes con cáncer, lo que conlleva a una reducción de las proteínas vitales del huésped. (23)

Entre las principales características que presentan los pacientes caquéticos son: desgaste tisular que afecta en especial al músculo esquelético y al tejido adiposo, mientras que otros órganos como el hígado, bazo, riñón y glándulas suprarrenales pueden llegar a aumentar de peso transitoriamente debido a un estado de inflamación.

Entre los hallazgos clínicos de la caquexia en el paciente con cáncer se encuentran:

- *Físicos*: anorexia, atrofia del músculo esquelético, pérdida acelerada de grasa, anergia, atrofia de órganos y vísceras.
- *Bioquímicos*: anemia, hipoalbuminemia, hipoglucemia, lacticidemia, hiperlipemia e intolerancia a la glucosa. (24)

### **III. EVALUACIÓN DEL ESTADO DE NUTRICIÓN EN CÁNCER**

El estado de nutrición se conoce como el estado de bienestar y salud que está relacionado con la ingestión de macro y micronutrientes y su adaptación fisiológica. Se puede obtener a partir de parámetros dietéticos, antropométricos, clínicos, bioquímicos y de estilo de vida. El propósito de una evaluación del estado de nutrición en pacientes con cáncer es identificar si el individuo está desnutrido o en riesgo de estarlo.

Los pacientes oncológicos por lo general llegan a presentar desnutrición, por lo que es de suma importancia realizar una adecuada evaluación de su estado nutricional para detectar el grado de desnutrición o el riesgo de presentar desnutrición, además de identificar los efectos secundarios del tratamiento antineoplásico que pueda comprometer el estado de nutrición del paciente. (25)

### **MÉTODOS PARA EVALUAR EL ESTADO DE NUTRICIÓN**

Existen distintas herramientas para evaluar el estado de nutrición en pacientes oncológicos, sin embargo los que han tenido una mejor sensibilidad y especificidad son el MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) y la VGS (Valoración global subjetiva). (26) El

MUST se validó en 2011 en pacientes oncológicos que recibían radioterapia tomando en cuenta IMC, porcentaje de pérdida de peso y riesgo nutricional en cuanto a alimentación. Este tipo de tamizaje durante su validación tuvo una sensibilidad del 80% y una especificidad del 85%. (27) La VGS es el tamizaje más usado en la evaluación del estado de nutrición en pacientes oncológicos y es considerado el Gold Estándar. (28) La VGS se basa en una pequeña historia clínica del paciente, cambios en la ingestión de alimentos, síntomas gastrointestinales y examen físico; su aplicación es sencilla y rápida. (29)

Los métodos tradicionales de evaluación nutricional se basan en medidas antropométricas, composición corporal, proteínas plasmáticas e índices pronósticos. (30)

- a) *Antropometría*: son técnicas que se utilizan midiendo las dimensiones físicas y composición corporal de un individuo. Los indicadores antropométricos que se utilizan habitualmente son: peso, estatura, panículos adiposos y anchuras óseas. Dentro de estos parámetros se puede calcular el índice de masa corporal, circunferencia muscular de brazo y el porcentaje de pérdida de peso, que son indicadores de estado de nutrición. (25)
- b) *Impedanciometria*: es la aplicación de una corriente eléctrica de bajos potenciales e intensidad a distintas frecuencias que se transmite de forma distinta a través de los tejidos magros y adiposos, calculando porcentaje de masa grasa, masa magra, de agua y ósea. (30)
- c) *Bioquímica*: dentro de los parámetros bioquímicos, las concentraciones de proteínas plasmáticas son los principales indicadores de estado de nutrición, las que habitualmente se miden son: albúmina, pre-albúmina, transferrina y proteína transportadora de retinol. (30)
- d) *Dietéticos*: el parámetro más importante de este método es el porcentaje de adecuación, que medirá en qué porcentaje un individuo está cubriendo sus requerimientos nutrimentales. (31)

#### **IV. INTERVENCIÓN NUTRICIONAL EN EL PACIENTE CON CÁNCER**

Los pacientes con cáncer por lo general presentan un estado de nutrición deteriorado y con sintomatología que conlleva a una inadecuada alimentación. En este tipo de pacientes lo ideal es cubrir los requerimientos nutrimentales de cada paciente y un apoyo para cubrir estas necesidades es con suplementación mediante fórmulas nutricionales (poliméricas, oligoméricas, monoméricas) o bien con inmunomoduladores. (32)

Los objetivos de la suplementación nutricional de los pacientes con cáncer son: prevenir o corregir las deficiencias nutrimentales, minimizar los efectos secundarios del tratamiento antineoplásico, mejorar la tolerancia al tratamiento antineoplásico, mejorar la calidad de vida y conseguir un peso corporal óptimo.

Se puede suplementar a los pacientes por tres vías:

- a) *Vía oral*: el objetivo principal es incrementar la ingestión por vía oral de energía y de macro y micronutrientes. La suplementación al estar indicada, debe iniciarse de manera pronta y adaptándolos a la situación del paciente (síntomas y necesidades metabólicas).
- b) *Vía enteral*: el objetivo es cubrir las necesidades nutrimentales del paciente directamente al tracto gastrointestinal mediante una sonda, administrando fórmulas artificiales, estas fórmulas pueden estar suplementadas con inmunomoduladores.
- c) *Vía parenteral*: el objetivo es cubrir las necesidades nutrimentales del paciente por vía intravenosa, por lo general se suplementa con inmunomoduladores para apoyar al paciente a recuperar el estado de nutrición. (33)

#### **V. NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL EN PACIENTES CON CÁNCER**

La nutrición parenteral (NP) ofrece la posibilidad de aumentar o asegurar la ingestión de nutrientes en pacientes en los que ingestión normal de alimentos es inadecuada y la nutrición enteral no es factible o está contraindicada o no es aceptado por el paciente.

Las guías clínicas de la ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) tienen como objetivo proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia para el uso de nutrición por vía parenteral en pacientes con cáncer.

## **INDICACIONES**

Las indicaciones para NP son: 1) pérdida de peso o reducción en la ingestión de alimentos durante más de 7 a 10 días; 2) no se puede utilizar la vía oral o enteral; 3) pacientes en estado grave de desnutrición, que presenten íleo, fistulas digestivas, síndrome de malabsorción, intestino corto, sepsis, problemas para utilizar el aparato digestivo, peritonitis o problemas neurológicos (34) y 4) pacientes post-operados y que presentan complicaciones en la función gastrointestinal. (35)

De acuerdo a las guías clínicas de la ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition), cuando se tiene la evidencia de que el paciente tiene un grado de desnutrición severo y principalmente energético-proteico, la NP debería iniciarse de manera pronta. (36)

Así mismo, en los pacientes críticos es recomendable iniciar con una hipoalimentación parenteral los primeros días, una vez calculados los requerimientos nutrimentales del paciente, la NP deberá de proveer al menos el 80% de los requerimientos y eventualmente incrementarse hasta el 100%. Se recomienda que cuando se utiliza NP se debería considerar la suplementación con glutamina parenteral en los pacientes críticamente enfermos. (37)

## **METAS TERAPÉUTICAS**

Las metas terapéuticas de la NP en pacientes con cáncer son: 1) prevención y tratamiento de la desnutrición o caquexia; 2) mejorar la tolerancia y respuesta a los tratamientos antineoplásicos; 3) control de los efectos adversos del tratamiento antineoplásico y 4) mejorar la calidad de vida. (34)

El uso de nutrición parenteral en pacientes con cáncer ha demostrado tener menor morbimortalidad en pacientes críticos, ya que ayuda a mejorar el estado de nutrición y la respuesta de las concentraciones de las proteínas plasmáticas. (37)

## **VI. GLUTAMINA**

La glutamina es un aminoácido polar sin carga, está formado por un grupo carboxilo, un grupo amino libre, un átomo de hidrogeno y una cadena lateral. Es considerado como no esencial y es el más abundante en plasma y tejidos, este aminoácido es inestable a elevadas temperaturas. Sin embargo, en últimos estudios se ha considerado a la glutamina como un aminoácido condicionalmente esencial que juega un papel importante en presencia de heridas, en el proceso ácido-base de la homeostasis, en el mantenimiento y la función morfológica del tracto gastrointestinal y como precursor de la defensa antioxidante del cuerpo. (38) (39)

### **FUNCIONES DE LA GLUTAMINA**

La glutamina es el aminoácido libre más abundante en plasma y tejidos, representa aproximadamente el 50% del total de los aminoácidos del organismo y la producción de este aminoácido es endógena; se considera que tiene distintas funciones en el organismo:

- A) *Digestión y absorción:* la glutamina es la principal fuente de energía de las células epiteliales, en especial de los enterocitos del yeyuno. En situaciones de catabolismo como tratamientos antineoplásicos, sepsis y traumas, entre otros, las demandas de este aminoácido se ven aumentadas. (39)
- B) *Precursor del glutatión y estrés oxidativo:* En situaciones de estrés oxidativo hay un aumento de producción de las especies reactivas de oxígeno, principalmente de óxido nítrico, por lo que disminuye las concentraciones de antioxidantes. Uno de los antioxidantes más importantes en el organismo es el glutatión, el cual se deriva de la glutamina, por lo cual es importante suplementarla para mantener las concentraciones

adecuadas de glutatión en el organismo y evitar daño oxidativo, y por tanto reducir la morbimortalidad. (40) (41) (42)

- C) *Función intestinal*: en pacientes graves hay translocación de gérmenes y toxinas que pueden provocar infección, la glutamina es considerada esencial para la función e integridad intestinal y ha demostrado que regula la apoptosis espontánea inducida por citocinas en células intestinales.
- D) *Cirugía Sepsis, infección y trauma*: en estado de estrés metabólico existe alteración en la homeostasis de glutamina, y las concentraciones plasmáticas de este aminoácido disminuyen en sepsis, cirugía, trauma o quemaduras. La suplementación de glutamina ayudará a disminuir la morbimortalidad. (43)

## VII. GLUTAMINA EN CÁNCER

En estados catabólicos como el cáncer hay alteraciones en el intercambio de aminoácidos del músculo esquelético provocando un balance negativo de nitrógeno. Así mismo, hay alteraciones en los linfocitos, enterocitos y fibroblastos. Los tratamientos antineoplásicos en específico la quimioterapia y la radioterapia afectan directamente estas células. (44) (45)

Entre los beneficios que se ha demostrado tener en los pacientes oncológicos suplementados con glutamina es que reduce los efectos adversos de la quimioterapia y la radioterapia:

- a) *Efectos gastrointestinales*: el efecto más común es la diarrea, enterocolitis, malabsorción. La suplementación con glutamina podría prevenir estos efectos y revertirlos debido a su mecanismo de acción sobre los enterocitos.
- b) *Heridas agudas y crónicas causadas por radioterapia*: se ha demostrado que la suplementación con glutamina previene las heridas en mucosa causadas por radioterapia. (46)
- c) *Sistema inmunológico*: la suplementación con glutamina por vía intravenosa aumenta las concentraciones de glutatión en hígado, incrementando la defensa antioxidante. Así mismo aumenta la actividad de los linfocitos proveyéndolos de nitrógeno y carbono y de esta manera la glutamina funciona como precursor en la síntesis de purinas y pirimidinas. (42)

- d) *Mucositis*: tiene un efecto reductor de la mucositis oral ya que la glutamina es un precursor en la cicatrización aumentando la actividad de la enzima glutaminasa en la mucosa oral. (46)

## VIII. ANTECEDENTES

El cáncer es una enfermedad catabólica, que por la misma enfermedad y por los tratamientos antineoplásicos presenta múltiples efectos secundarios y deterioro del estado de nutrición, por lo general los pacientes con cáncer suelen llegar a estar en estados críticos. Diversas investigaciones han estudiado los efectos que tiene la suplementación de glutamina por vía parenteral. (47)

En 2010 Mondello S *et. al* (48), suplementaron a pacientes con anorexia con 0.18gr/kg de peso con glutamina parenteral durante 20 días, encontraron que la glutamina aumentó las concentraciones de neopterinina y la cuenta de linfocitos, aumentando la función celular inmunitaria.

En otro estudio realizado por Decker-Baumann C *et. al*, en 1999 (46), se suplementó a pacientes con cáncer colorrectal metastásico con 0.4gr/kg de peso con glutamina parenteral durante la quimioterapia, encontrando que la suplementación disminuyó la presencia de diarrea, náusea, vómito y mucositis.

Así mismo Algara C *et. al* en 2007 (49), realizaron un estudio piloto suplementando a pacientes con cáncer de pulmón que recibieron quimioterapia y radioterapia concomitante con 30gr de glutamina oral al día durante 15 días, encontrando que se redujeron significativamente los eventos adversos y que ningún paciente presentó esofagitis.

Por otra parte Abilés J *et. al* en 2008 (50), estudiaron el efecto de la suplementación parenteral de glutamina con 0.5gr/kg de peso sobre el sistema oxidante en pacientes internados en la Unidad de Cuidados Intensivos, encontrando que se aumentaron las

concentraciones de glutatión en plasma e incrementó la actividad de la enzima glutatión peroxidasa. (50)

En el 2006 Gómez-Candela C, *et. al* (51), estudiaron los efectos de suplementar con glutamina parenteral a pacientes con trasplante de médula ósea con 0.4gr/kg de peso sobre el estado de nutrición, encontrando que la suplementación con glutamina mejoró el estado de nutrición y la capacidad de ingestión por vía oral.

En 2010 realizado Cetinbas F *et. al* (52), analizó la suplementación de glutamina parenteral con 0.4gr/kg durante 6 días encontrando que se aumentó la inmunidad celular, incrementando los porcentajes de linfocitos T y B además de las inmunoglobulinas G, A y M.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El cáncer es una enfermedad compleja que se caracteriza por la generación de células anormales que se diseminan rápidamente y pueden invadir otros órganos y tejidos. Según la Organización Mundial de la Salud el cáncer es la quinta causa de mortalidad a nivel mundial, teniendo una prevalencia de 8.2 millones de defunciones en 2012. En México el cáncer ocupa la tercera causa de muerte, registrándose 70,445 casos de defunciones durante el 2010 por esta causa.

Una de las principales consecuencias del cáncer es el deterioro del estado de nutrición; las personas que padecen esta enfermedad presentan alteraciones nutricionales que aumentan la morbimortalidad y reducen la respuesta al tratamiento oncológico. De las personas que padecen cáncer, un 40 a 80% de ellos desarrollan algún grado de desnutrición durante la enfermedad, en el caso de las neoplasias digestivas, un 80 a 90% de los pacientes presenta algún grado de desnutrición.

Los mecanismos básicos por los cuales se presenta desnutrición en los pacientes con neoplasias digestivas son: escaso aporte de energía y nutrientes, alteraciones de la digestión y absorción de nutrientes, aumento de las necesidades energéticas y alteraciones en el metabolismo de los nutrientes; éstas causas están directamente relacionadas como efectos secundarios al tratamiento oncológico (quimioterapia, radioterapia o cirugía) y al daño oxidativo.

El manejo nutricional en los pacientes con cáncer es un pilar importante en el tratamiento de esta patología; el proporcionar un adecuado soporte nutricional puede mejorar la calidad de vida, incrementar la eficacia al tratamiento y aumentar el tiempo de supervivencia. El objetivo principal del apoyo nutricional es recuperar o mantener un óptimo estado de nutrición; éste puede ser por vía oral, nutrición enteral, nutrición parenteral y pueden estar complementadas con inmunonutrición.

La glutamina es considerada un inmunomodulador, que es un aminoácido condicionalmente esencial y es la principal fuente de energía de las células epiteliales; en condiciones de catabolismo como el cáncer, las demandas de este aminoácido aumentan, por lo que su suplementación es de importancia ya que ayuda a regenerar la función de los linfocitos y el metabolismo proteico en estos pacientes, además de que ayuda a proteger al paciente de daño oxidativo aumentando el glutatión celular. Así mismo, tiene un papel importante en la protección y restauración del tubo digestivo, lo que ayuda a una mejor interacción de nutrimentos y del sistema inmunitario, sobre todo en pacientes que reciben nutrición parenteral.

Los pacientes que presentan alguna neoplasia digestiva como cáncer gástrico, esófago, colorrectal o páncreas presentan un mayor deterioro del estado de nutrición; la glutamina se convierte en un aminoácido esencial en este tipo de pacientes.

Es por ello que se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuál es el efecto de la nutrición parenteral suplementada con glutamina en pacientes con neoplasia digestiva sometidos a cirugía sobre el estado de nutrición y la función gastrointestinal?

### **3. HIPÓTESIS**

#### **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

La suplementación con glutamina parenteral mejorará el estado de nutrición de los pacientes con neoplasia digestiva y su función gastrointestinal.

#### **HIPÓTESIS ALTERNA**

Los pacientes con neoplasia digestiva suplementados con glutamina parenteral tendrán mejor respuesta en el estado de nutrición y su función gastrointestinal que aquellos que no recibieron glutamina.

#### **HIPÓTESIS NULA**

No existe diferencia entre el estado de nutrición y la función gastrointestinal de los pacientes con neoplasia digestiva suplementados con glutamina parenteral y los no suplementados.

#### **4. OBJETIVOS**

##### **OBJETIVO GENERAL**

- Analizar el efecto de la glutamina parenteral en pacientes con neoplasia digestiva sometidos a cirugía sobre el estado de nutrición y la función gastrointestinal.

##### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Evaluar el estado de nutrición a través de una valoración nutricional para pacientes oncológicos.
- Evaluar la evolución del estado de nutrición a través de parámetros bioquímicos.
- Valorar si la suplementación de glutamina parenteral tiene efecto sobre el metabolismo proteico.
- Determinar el efecto de la suplementación de glutamina parenteral sobre la funcionalidad gastrointestinal.
- Analizar si la suplementación de glutamina parenteral tiene efecto sobre los siguientes marcadores celulares: linfocitos, monocitos, neutrófilos.

## 5. JUSTIFICACIÓN

La nutrición tiene un papel muy importante en el paciente con cáncer debido a que la desnutrición es una complicación frecuente en esta patología y se asocia a un aumento en el número y gravedad de las complicaciones, llevando por tanto a un aumento de la morbimortalidad.

Existe evidencia que demuestra que una adecuada intervención nutricional es capaz de prevenir las complicaciones de la desnutrición en presencia de cáncer, mejorar tanto la calidad de vida así como la tolerancia y respuesta al tratamiento. Toda intervención nutricional debe iniciar con una adecuada valoración del estado de nutrición, para identificar el grado de desnutrición o el riesgo de presentar desnutrición.

Diferentes estudios han demostrado que los pacientes con cáncer suelen presentar afecciones del tracto digestivo por efecto adverso al tratamiento oncológico, desarrollando desnutrición debido a la incapacidad de metabolizar nutrientes por vía digestiva, además de presentar otros efectos secundarios.

Los pacientes con neoplasias digestivas son los que presentan mayor deterioro del estado de nutrición debido a la localización del tumor y en este tipo de pacientes la glutamina se convierte en un aminoácido esencial.

Existen estudios que han demostrado que entre las funciones principales de la glutamina destacan: ser un componente y precursor para las síntesis de proteínas corporales, sustrato para aminogénesis, inhibidor de degradación proteica y es un estimulador de la síntesis de glucógeno.

Es por ello que se debe dar mayor importancia al apoyo nutricional durante el tratamiento oncológico. La nutrición parenteral ayudará a cubrir los requerimientos nutrimentales de los pacientes mediante vía intravenosa, se sabe que los objetivos principales de este tipo de apoyo nutricional es proporcionar la cantidad suficiente de nutrientes para poder llevar a cabo

procesos anabólicos y promover el aumento de peso. Así mismo, se sabe que la glutamina oral puede prevenir diversos eventos adversos del tratamiento oncológico como la mucositis oral, evitar complicaciones como infecciones o sepsis, mantener o recuperar la integridad y funcionalidad intestinal, entre otros. Sin embargo, no existen estudios que demuestren el efecto de la suplementación parenteral de glutamina sobre el metabolismo proteico en pacientes con neoplasia digestiva y sobre la funcionalidad gastrointestinal.

Se han realizado investigaciones que estudian los efectos de la suplementación de glutamina parenteral en pacientes críticos, sin embargo son pocos los estudios que han analizado la relación de la suplementación de glutamina en pacientes oncológicos.

Encontrar nuevas estrategias terapéuticas nutricionales para apoyar al paciente con neoplasia digestiva es de suma importancia, dado que ayudará a tener una mejor respuesta y tolerancia al tratamiento oncológico y por ende a tener un mejor pronóstico.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1 Diseño de estudio**

*Tipo de estudio:* Ensayo clínico aleatorizado, simple ciego.

*Universo:* Pacientes con neoplasia digestiva sometidos a cirugía del Centro Oncológico Estatal ISSEMyM.

*Método de muestreo:* Por conveniencia.

*Tipo de muestra:* No probabilística.

*Tamaño de muestra:* 42 pacientes.

### **6.2 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.**

*Inclusión:*

- Hombres y mujeres mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico alguna de las siguientes neoplasias digestivas (esófago, gástrico, colon, recto, hígado o páncreas)
- Pacientes derechohabientes del Centro Oncológico Estatal ISSEMyM.
- Pacientes con indicación de nutrición parenteral total.
- Pacientes que estuvieron hospitalizados durante el tratamiento.
- Pacientes con indicación de nutrición parenteral mínimo de 7 días.
- Pacientes que firmaron el consentimiento informado.

*Exclusión:*

- Pacientes con indicación de nutrición parenteral parcial.
- Pacientes que no cumplieron los requisitos para indicación de nutrición parenteral total.

*Eliminación:*

- Pacientes con estudios de laboratorio incompletos.
- Pacientes que fallecieron durante el estudio.
- Pacientes a quienes se les suspendió la nutrición parenteral antes de los 7 días.

### **6.3 Procedimiento**

El estudio se llevó a cabo en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM. Se incluyeron a todos los pacientes que tuvieron alguna neoplasia digestiva, sometidos a cirugía y hospitalizados con indicación de nutrición parenteral total y que aceptaron ingresar al estudio, durante el periodo de noviembre de 2014 a noviembre de 2015.

Al momento de la inclusión de los pacientes, se les hizo la invitación de participar en el estudio y se les explicó en qué consistía, riesgos y beneficios y los que aceptaron dieron su consentimiento firmado. Se les realizó una historia clínica y se tomaron datos demográficos.

Posteriormente los pacientes fueron asignados aleatoriamente por método alfanumérico a un grupo de estudio; el primero conformado por pacientes con nutrición parenteral sin suplementación y el segundo por pacientes con nutrición parenteral suplementados con glutamina.

El estudio constó de dos fases; la fase 1 fue el primer día de la intervención con nutrición parenteral; se evaluó el estado de nutrición mediante una valoración del estado de nutrición para pacientes oncológicos, el cual incluía datos antropométricos, bioquímicos, clínicos y dietéticos, posteriormente se aplicó un cuestionario de función gastrointestinal. La fase 2 fue al séptimo día de la intervención con nutrición parenteral, en la cual se realizaron los mismos procedimientos.

La dosis de suplementación de glutamina parenteral fue de 0.4gr/kg/día, se administró en forma de N(2)-L-alanil-L-glutamina (Bilevite, Pisa®). El cálculo de los requerimientos nutricionales para la nutrición parenteral los realizó la Unidad de Nutrición Clínica del Hospital. El requerimiento energético fue calculado por la fórmula Harris-Benedict y el aporte proteico 1.5-2.0 g/kg de peso del paciente.

Todos los pacientes recibieron el soporte nutricional mediante catéter por vía central canalizada en vena subclavia, el cual fue colocado por un médico cirujano del Hospital. Se registró la composición nutricional que recibieron los pacientes por vía parenteral diariamente.

### *Mediciones*

- a) *Antropométricas*: el peso y composición corporal fue tomado con báscula de bioimpedancia eléctrica, Tanita®. El peso se registró en kilogramos, masa grasa y agua en porcentaje, masa muscular y ósea en kilogramos. La estatura fue medida con estadímetro móvil SECA® y se registró en metros. La circunferencia muscular de brazo y de pantorrilla fueron medidas con cinta antropométrica metálica TAQ® y se registró en centímetros. El pliegue cutáneo tricipital se midió con plicómetro Slim-guide® y se registró en milímetros. Todas las mediciones fueron realizadas por una nutrióloga estandarizada.
  
- b) *Bioquímicas*: la muestra sanguínea se obtuvo por venopunción y fue analizada por el laboratorio del Hospital. Se evaluó:
  - i. Química sanguínea: glucosa, urea y creatinina. Se registraron en mg/dL. Se utilizaron reactivos Roche® y se analizaron mediante método enzimático. Se calculó el balance de nitrógeno ureico (BUN).
  - ii. Albúmina y pre-albúmina. Se registraron en g/dL. Se utilizaron reactivos Roche®, la pre-albúmina se analizó mediante método de inmunofelometría y albúmina por colorimetría.
  - iii. Biometría hemática: linfocitos#, neutrófilos#, monocitos#, se registraron en mil/mm<sup>3</sup>. Se utilizaron reactivos Roche® y se analizaron mediante método de colorimetría.

c) *Función gastrointestinal*: La escala de evaluación de la funcionalidad gastrointestinal es un cuestionario que consta de 16 ítems, englobados en 4 categorías: frecuencia de evacuaciones, consistencia de las evacuaciones, urgencia de las evacuaciones y molestia abdominal. El cuestionario tiene una escala de Likert, donde 4 puntos representa función normal, 5 a 8 puntos disfunción leve, 9 a 12 puntos disfunción moderada y 13 a 16 puntos disfunción severa.

## 6.4 Variables de estudio

### Variables dependientes

- Estado de nutrición
- Parámetros bioquímicos nutricionales
- Marcadores celulares
- Función gastrointestinal
- Metabolismo proteico

### Variables independientes

- Suplementación de glutamina parenteral
- Apoyo nutricio parenteral total

## Operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Análisis estadístico
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Años de vida	Cuantitativa Discreta	Años cumplidos	Media y desviación estándar
Sexo	Condición orgánica Hombre o mujer.	Hombre o mujer	Cualitativa Nominal Dicotómica	1- Hombre 2- Mujer	Frecuencia
Estado de nutrición	Situación de salud y bienestar en relación con la ingestión y adaptación fisiológica de los nutrimentos,	Valoración del estado nutrición mediante un screening para pacientes oncológicos, parámetros antropométricos y bioquímicos.	Cualitativa Ordinal	1-Bien nutrido 2-Desnutrición leve 3-Desnutrición moderada 4-Desnutrición severa	Frecuencia y Chi cuadrada
Glutamina parenteral	Aminoácido semi-esencial suministrado por vía intravenosa	Administrada por catéter en vena subclavia o yugular.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1- Presente 2- Ausente	Frecuencia
Albúmina	Licoproteína sintetizada en el hígado. Es un indicador sensible de cambios que cambian el estado de nutrición	Muestra sanguínea por venopunción.	Cuantitativa Continua	Concentraciones plasmáticas en sangre medida en mg/dl	Mediana, Wilcoxon Test y U-Mann Whitney
Pre-albúmina	Glicoproteína sintetizada en hígado. Es un marcador de estado de nutrición y funcionamiento hepático.	Muestra sanguínea por venopunción.	Cuantitativa Continua	Concentraciones plasmáticas en sangre medida en g/dl	Mediana, Wilcoxon Test y U-Mann Whitney
Linfocitos	Glóbulos blancos de menor tamaño, encargados de la producción de anticuerpos y destrucción de	Muestra sanguínea por venopunción.	Cuantitativa Continua	Concentraciones plasmáticas en sangre medida mil/mm <sup>3</sup> .	Mediana, Wilcoxon Test y U-Mann Whitney

	células ajenas al cuerpo.				
Neutrófilos	Glóbulos blancos encargados de fagocitar sustancias extrañas del cuerpo.	Muestra sanguínea por venopunción.	Cuantitativa Continua	Concentraciones plasmáticas en sangre medida mil/mm <sup>3</sup> .	Mediana, Wilcoxon Test y U-Mann Whitney
Monocitos	Celulas defensivas de mayor tamaño, se encargan de fagocitar microorganismos y restos celulares.	Muestra sanguínea por venopunción.	Cuantitativa Continua	Concentraciones plasmáticas en sangre medida mil/mm <sup>3</sup> .	Mediana, Wilcoxon Test y U-Mann Whitney
Glucosa	Glúcido monosacárido formado por 6 carbonos. Es una molécula estructural, utilizada como combustible universal y su oxidación produce energía.	Muestra sanguínea por venopunción.	Cuantitativa Continua	Concentraciones plasmáticas en sangre medida en mg/dL.	Mediana, Wilcoxon Test y U-Mann Whitney
Urea	Compuesto que se sintetiza en el hígado y se elimina por el riñón, corresponde al producto final de la degradación de proteínas.	Muestra sanguínea por venopunción.	Cuantitativa Continua	Concentraciones plasmáticas en sangre medida en mg/dL.	Mediana, Wilcoxon Test y U-Mann Whitney
Creatinina	Compuesto orgánico generado de la degradación de Creatina.	Muestra sanguínea por venopunción.	Cuantitativa Continua	Concentraciones plasmáticas en sangre medida en mg/dL.	Mediana, Wilcoxon Test y U-Mann Whitney
BUN	Cantidad de nitrógeno circulando en forma de urea en sangre, secretada en hígado.	Muestra sanguínea por venopunción.	Cuantitativa Continua	Concentraciones plasmáticas en sangre medida en mg/dL.	Mediana, Wilcoxon Test y U-Mann Whitney

Función gastro-intestinal	Función del aparato digestivo desde la ingestión de alimentos hasta su evacuación	Se aplicó el Cuestionario de escala de funcionalidad gastrointestinal	Cualitativa Nominal	1-Disfunción leve 2-Disfunción moderada 3-Disfunción severa	Frecuencia y Chi cuadrada
---------------------------	---	---	---------------------	---	---------------------------

## 6.5 Implicaciones bioéticas

El presente proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Bioética e Investigación del Centro Oncológico Estatal ISSEMyM el 10 de noviembre del 2014.

Se llevó a cabo de acuerdo a la declaración de Helsinki, enmendada actualmente por la 52<sup>a</sup> Asamblea General de Edimburgo, Escocia en materia de investigación en seres humanos, cabe aclarar que dicha información se manejó de forma privada y confidencial, por lo que se solicitó consentimiento informado a los pacientes que se incluyan en el estudio. (Anexo 5)

En este proyecto se aseguró el compromiso de proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del paciente. Otorgando la certeza de que en ningún momento la vida del paciente corrió peligro a causa de alguna de las fases a realizar en el proyecto, se trató al paciente con respeto y amabilidad procurando su comodidad durante el tratamiento nutricional. Todas las intervenciones que se realizaron forman parte del tratamiento integral. La información obtenida durante el proyecto ha sido utilizada con total confidencialidad como lo declara el código de ética.

Para la realización del proyecto se tuvo la necesidad de una revisión científica y ética apropiada que asegura que todas las fases de la investigación fueron realizadas con total profesionalismo y que en ningún momento se puso en riesgo la integridad del paciente.

Esta investigación se apegó a la legislación vigente de la ley General de Salud en el Estado de México.

Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud TITULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos.

Durante el estudio se eliminaron 2 pacientes; uno debido a que se suspendió la nutrición parenteral al día 5 y el otro debido a que falleció al segundo día de haber iniciado la intervención nutricional. Ambos casos se notificaron al Comité de Bioética e Investigación del Hospital y el motivo de la eliminación no tuvo que ver con el tratamiento nutricional.

## **6.6 Recolección de datos**

Para los datos demográficos y datos clínicos se utilizó una hoja de Historia Clínica. (Anexo 1) Para la evaluación del estado de nutrición se utilizó una Valoración Nutricional para Pacientes Oncológicos. (Anexo 2). Se registró la composición de la nutrición parenteral diariamente en una bitácora específica por paciente. (Anexo 3) Se midió el funcionamiento gastrointestinal mediante el Cuestionario de Escala de Funcionalidad Gastrointestinal. (Anexo 4)

## **6.7 Análisis estadístico**

El análisis de las variables cuantitativas se realizó por estadísticos descriptivos (media y desviación estándar) y para variables cualitativas se utilizaron frecuencias. Para medir si los grupos eran comparables se analizó mediante la prueba U-Mann Whithney. El estado de nutrición y la función gastrointestinal se analizaron mediante frecuencias y los cambios entre grupos se analizaron por Chi cuadrada. Para las variables cuantitativas se realizó prueba de normalidad por Kolmogorov-Smirnov, resultando tener una distribución no normal, por lo que se decidió utilizar prueba de Wilcoxon para medir los cambios en las concentraciones de glucosa, urea, creatinina, BUN, linfocitos, neutrófilos, monocitos, albúmina y pre-albúmina.

## 7. RESULTADOS

7.1 **Artículo original:** Effect of parenteral glutamine in patients with gastrointestinal cancer undergoing to surgery.

### 7.1.1 **Página frontal del manuscrito:**

**Título:** Efecto de la glutamina parenteral en pacientes con cáncer gastrointestinal sometidos a cirugía.

**Title:** Effect of parenteral glutamine in patients with gastrointestinal cancer undergoing to surgery.

**Título corto:** Efecto de la glutamina parenteral en cáncer gastrointestinal.

**Short title:** Effect of parenteral glutamine in gastrointestinal cancer.

**Autores:** Yazmin L. Beltrán Cháidez<sup>a</sup>, Diana Y. Reyes Barretero<sup>b</sup>, J. Luis Barrera Franco<sup>b</sup>, Miriam V. Flores Merino<sup>c</sup>, M. Carmen Colín Ferreyra<sup>c</sup> M. Victoria Dominguez García<sup>b</sup>.

### **Lugar de adscripción:**

<sup>a</sup> Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México.

<sup>b</sup> Centro Oncológico Estatal ISSEMyM, Toluca, México.

<sup>c</sup> Centro de Investigación en Ciencias Médicas, Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México

### 7.1.2 Abstract / Resumen

**Introduction:** Cancer patients present a deteriorated nutritional status, therefore nutritional intervention has an important role in the treatment. Total parenteral nutrition (TPN) is the nutritional support indicated for patients that were subjected to a major surgery and have gastrointestinal complications; this support could be improved with glutamine, which is a non-essential amino acid and is the most abundant free amino acid in the body; its primary source is skeletal muscle, it is the main substrate for enterocyte, prevents bacterial translocation and reduces morbidity in surgery.

**Aim:** To analyze the effect of parenteral glutamine in patients with gastrointestinal cancer that underwent surgery.

**Material and method:** A prospective, interventional, longitudinal study; 42 patients were included. Patients were allocated in two groups; supplemented with glutamine (at a dose of 0.4g per kg per day) and non-supplemented. All patients were prescribed not less than 1.5g per kg per day of amino acids while receiving TPN. The measurements were performed at day one and at day seven with the TPN. In both times the nutritional status was evaluated, a blood sample was taken to analyze hematic cytometry, protein metabolism and biochemical data; and a questionnaire was applied to measure gastrointestinal function.

**Results:** The majority of the patients were women (57.5%), mean age was 58 years. Patients presented micronutrient deficiency (70%), muscle wasting (62.5%), and dehydration (40%). Mean body mass index was 24.4 kg/m<sup>2</sup>. After the intervention the nutritional status in both groups improved, however in the supplemented group the nutritional status was significantly better ( $p= 0.018$ ). According to gastrointestinal function, the supplemented group improved

from severe dysfunction to mild, considering significant change ( $p=0.0001$ ); the group non supplemented progress from moderate dysfunction to severe. In the non supplemented group there was no change in any blood cell marker; the supplemented group improved lymphocytes ( $p=0.023$ ) and monocytes ( $0.009$ ) concentrations. In both groups, albumin concentrations did not change, but only in the supplemented group the prealbumin improved significantly ( $p=0.020$ )

**Conclusions:** Supplementation with glutamine improves nutritional status and prealbumin is a sensitive marker to measure changes in protein-energy intakes, it also improves gastrointestinal function and is good substrate for lymphocytes and monocytes.

**Key words:** Glutamine, parenteral nutrition, gastrointestinal cancer, surgery.

### 7.1.3 Introduction

According to the World Health Organization, cancer is one of the main causes of death in the world. In 2012, around 8.2 million people died because of this disease; lung, liver, gastric, colorectal, breast and esophagus cancer have the highest mortality and incidence rates. [1]

Around 40 to 80% of cancer patients develop malnutrition during their treatment; this could increase up to 90% when the disease is advanced. [2] Malnutrition in cancer patients may occur due to different reasons: 1) basic mechanisms of malnutrition, 2) cancer cachexia, 3) metabolic and digestive disorders, 4) patient (anorexia-cachexia syndrome), and 5) side effects by cancer treatment. Gastrointestinal cancer may induce mechanical and functional alterations, which could alter the patient's feeding and then present malnutrition. Usually in these kinds of cancer, the patients present a deteriorated digestion and malabsorption. [3]

Cancer patients present a deteriorated nutritional status, therefore nutritional intervention has an important role in the treatment. The objective of nutritional support is to guarantee nutritional requirements, reduce micronutrient deficiencies and improve nutritional status. Total parenteral nutrition (TPN) is the nutritional support indicated for patients that were subjected to a major surgery and have gastrointestinal complications; this support could be improved when it is supplemented with immunomodulatory nutrients such as glutamine. [4, 5, 6, 7]

Glutamine (Gln) is a non-essential amino acid and is the most abundant free amino acid in the body; its primary source is skeletal muscle, but during catabolic status like infection, surgery or trauma, Gln is considered semi-essential due to a depletion of its concentrations. [8, 9] The main functions of this amino acid are: a) it is the principle substrate for enterocytes;

b) it is precursor of glutathione, the main endogenous antioxidant, c) it prevents bacterial translocation, d)it reduces morbidity in surgery, sepsis, infection and trauma. [10, 11, 12] Gln deprivation is related to muscle loss and reduced protein synthesis, therefore Gln is conditionally indispensable in cancer, because it is characterized for being a hypermetabolic and hypercatabolic situation. [13, 14]

The aim of the study was to analyze the effect of parenteral glutamine in patients with gastrointestinal cancer that were undergoing surgery.

#### **7.1.4 Patients and methods**

##### *Study design*

A prospective, interventional, longitudinal study was conducted between November 2014 and November 2015 in the ISSEMyM (Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios) Oncology Hospital. Men and women over 18 years of age with a primary cancer diagnosis (esophagus, gastric, colon, rectum, pancreas or liver), that were subjected to surgery and hospitalized with indication of TPN with a minimum of 7 days, were eligible to be included in the study. Written informed consent was obtained from all patients. The local Committee of the Hospital approved the study.

Patients were allocated in two groups by an alphanumeric method. Group 1 received only TPN and group 2 received TPN enriched with glutamine dipeptide (Bilevite®; L-alanyl-L-glutamine) for 7 days, at a dose of 0.4g per kg per day. All patients were prescribed not less than 1.5g per kg per day of amino acids while receiving total parenteral nutrition. Patients received TPN by subclavian vein catheter.

During the study the measurements were performed in two times; the first was before the nutritional intervention with TPN, and the second was day seven with TPN. In both times the nutritional status was evaluated with a nutritional assessment for oncologic patients (appendix 1), which considers anthropometric, biochemical, clinical and dietetic data; also a blood sample was taken to analyze hematic cytometry, protein metabolism and biochemical data; a questionnaire was applied to measure gastrointestinal function.

*Anthropometric measurements:*

Weight and body composition were measured with an electric bioimpedance Tanita®, height was measured with a SECA® stadiometer; arm circumference with a TAQ® tape, and skinfold thicknesses with a Slim-guide® plicometer.

*Blood sample:*

Blood sample was obtained by venipuncture, and was analyzed for: a) glucose (mg/dL), urea (mg/dL), and creatinine (mg/dL), by enzymatic method; b) prealbumin (mg/dL) by immunonephelometry; c) albumin (g/dL) by colorimetry; d) hematic cytometry [lymphocytes ( $10^3/\mu\text{L}$ ), monocytes ( $10^3/\mu\text{L}$ ), and neutrophils ( $10^3/\mu\text{L}$ )], in an automated cell counter. All the analysis were performed with Roche® reactants.

*Questionnaire for gastrointestinal function:*

The gastrointestinal function scale consists of 16 items, including 4 categories: stool frequency, stool consistency, stool emergency and abdominal discomfort. The questionnaire has a Likert scale where 4 points represent normal function, 5 to 8 points mild dysfunction, 9 to 12 points moderate dysfunction and 13 to 16 points severe dysfunction (Appendix 2)

### *Statistical analysis:*

Statistical analysis were performed using SPSS version 22. (SPSS Inc, Chicago, Illinois). Results were presented as means and standard deviations for quantitative variables and frequencies and percentages for categorical variables. Chi square was used for test association between categorical variables. Wilcoxon test was used to compare across groups.

## **7.1.5 Results**

### *Patient characteristics*

Between November 2014 and November 2015, 42 subjects were recruited, however two patients did not complete the study; one of them died and with the second case TPN was suspended the second day. Table 1 shows baseline characteristics for the patients. The mean age was 58 years. Overall the majority of patients recruited were women (57.5%). According to the cancer diagnosis the majority of patients presented colon cancer (35%), followed by gastric (22.5%), pancreas (15%) and rectum, liver and esophagus cancer were present less frequency.

Before the intervention a physical examination was performed to measure clinical manifestations; the majority of patients presented micronutrient deficiency (70%), muscle wasting (62.5%), and dehydration (40%), the rest of clinical manifestations were less frequent.

**Table 1. Patient baseline characteristics**

<b>Sex n (%)</b>	
<b>Women</b>	23 (57.5)
<b>Men</b>	17( 42.5)
<b>Mean age (SD)</b>	58.1 (12.2)
<b>Oncologic diagnosis n (%)</b>	
<b>Colon</b>	14 (35)
<b>Gastric</b>	9 (22.5)
<b>Pancreas</b>	6 (15)
<b>Rectum</b>	4 (10)
<b>Liver</b>	4 (10)
<b>Esophagus</b>	3 (7.5)
<b>Clinical manifestations before the intervention n (%)</b>	
<b>Micronutrient deficiency</b>	
<b>Muscle wasting</b>	28 (70)
<b>Dehydration</b>	25 (62.5)
<b>Edema</b>	16 (40)
<b>Infection</b>	6 (15)
<b>Ascites</b>	5 (12.5)
<b>Mean BMI (kg/m<sup>2</sup>)(SD)</b>	4 (10)
<b>Mean triceps skinfold (mm) (SD)</b>	24.4 (4.9)
<b>Mean arm circumference (cm) (SD)</b>	15.5 (7.72)
<b>Mean fat mass (%) (SD)</b>	28.1 (4.3)
<b>Men</b>	
<b>Women</b>	21.3 (6.4)
<b>Mean visceral fat (kg) (SD)</b>	28.6 (11.3)
<b>Mean water percentage (%) (SD)</b>	8.5 (3.9)
<b>Mean muscle mass (kg) (SD)</b>	52.5 (7.7)
<b>Mean bone mass (kg) (SD)</b>	44.3 (8.5)
<b>Mean weight loss percentage (%) (SD)</b>	2.4 (0.3)
	10.15 (9.04)

BMI (Body mass index). SD (Standard deviation)

According to the anthropometric measurements, the majority of patients presented normal weight with a mean of body mass index (BMI) of 24.4 kg/m<sup>2</sup>, mean tricipital skinfold was below the standard and mean arm circumference was within normal values. Body composition was measured and mean fat mass in both women and men was within normal ranges. Mean visceral fat, bone mass, muscle mass and water percentage were normal in all patients. We calculated the weight loss percentage and the majority of patients presented a mean of 10.15% of weight loss; which indicates a severe risk of malnutrition. (Table 1)

### *Nutritional status and gastrointestinal function*

The treatment response of nutritional status and gastrointestinal function is shown in Table 2. During 7 days with intervention, the nutritional status in both groups improved; in group 1 the majority of patients presented severe malnutrition (8 cases) compared to moderate (7 cases) and mild (4 cases), after the intervention the patients with severe malnutrition decreased to 4 cases improving to moderate and mild malnutrition. In group 2, supplemented with Gln, the majority of patients presented moderate malnutrition (11 cases) compared to mild (6 cases) and severe (4 cases); after intervention the majority of patients improved their nutritional status to mild malnutrition (11 cases). Therefore, in the group supplemented with glutamine the nutritional status was significantly better ( $p= 0.018$ ).

According to gastrointestinal function, the majority of patients in group 1 presented moderate dysfunction (7 cases) compared to mild (6 cases) and severe (6 cases); after the intervention the cases of severe dysfunction increased to 9 cases. In the group supplemented with Gln, the majority of patients presented moderate and severe dysfunction, (9 cases) respectively, compared to mild dysfunction (3 cases); after the intervention the majority of patients improved their gastrointestinal function to mild dysfunction (19 cases). Therefore the group supplemented with glutamine presented significant change ( $p=0.0001$ ).

**Table 2. Treatment response on nutritional status and gastrointestinal function**

	<i>Group 1</i> ( <i>TPN</i> ) <i>n=19</i>			<i>Group 2</i> ( <i>TPN + glutamine</i> ) <i>n = 21</i>		
	Basal n	Final N	<i>p</i> Value	Basal n	Final n	<i>p</i> Value
<b>Nutritional Status</b>			0.368			0.018*
Mild malnutrition	4	6		6	11	
Moderate malnutrition	7	9		11	9	
Severe malnutrition	8	4		4	1	
<b>Gastrointestinal Function</b>			0.431			0.0001
Mild dysfunction	6	5		3	19	*
Moderate dysfunction	7	5		9	1	
Severe dysfunction	6	9		9	1	

Data are presented in frequencies; *p* value was obtained by Chi-square, \* significant change  $p < 0.05$

### *Nutritional blood cell markers*

The treatment response on blood cell markers is shown in Table 3. In group 1 before the intervention the median of lymphocytes was  $1.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ , monocytes was  $0.69 \times 10^3/\mu\text{L}$  and neutrophils was  $8.51 \times 10^3/\mu\text{L}$ ; after 7 days with intervention the concentrations of lymphocytes decreased to  $0.67 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $p=0.240$ ) and neutrophils to  $0.314 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $p=0.314$ ), while monocytes increased to  $0.74 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $p=0.055$ ). Therefore, there were no significant changes in any blood cell marker. In the group supplemented with Gln, the median of lymphocytes was  $0.67 \times 10^3/\mu\text{L}$ , monocytes was  $0.57 \times 10^3/\mu\text{L}$ , and neutrophils was  $8.14 \times 10^3/\mu\text{L}$ ; after 7 days with intervention the median of lymphocytes increased significantly to  $0.90 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $p=0.023$ ) and monocytes to  $0.72 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $p=0.009$ ), while the median of neutrophils decreased to  $6.04 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $p=0.601$ ).

**Table 3. Treatment response on nutritional blood cell markers**

	<i>Group 1 (TPN) n=19</i>			<i>Group 2 (TPN + glutamine) n = 21</i>		
	Basal	Final	<i>p</i> Value	Basal	Final	<i>p</i> Value
<b>Lymphocytes (X10<sup>3</sup>/μL)</b>	1.0 (0.25-2.59)	0.67 (0.35-2.34)	0.240	0.67 (0.23-2.56)	0.90 (0.34-4.56)	0.023*
<b>Monocytes (X10<sup>3</sup>/μL)</b>	0.69 (0.16-1.48)	0.74 (0.33-2.0)	0.055	0.57 (0.11-2.3)	0.72 (0.48-6.92)	0.009*
<b>Neutrophils (X10<sup>3</sup>/μL)</b>	8.51 (2.31-25.98)	6.63 (0.52-14.81)	0.314	8.14 (1.67-18.58)	6.04 (0.0-47.96)	0.601

Data are presented in median with ranges of minimum and maximum, *p* value was obtained by Wilcoxon test.

\* Significant change *p* < 0.05

#### *Albumin and prealbumin*

The treatment response on protein metabolism is shown in Table 4. In group 1, before the intervention the median of the albumin was 2.4 g/dL and prealbumin was 8.7 mg/dL, after the intervention there was no change in albumin, and the prealbumin median increased to 10.1 mg/dL, but there was no significant change. In group 2, before the intervention the median of albumin was 2.3 g/dL and prealbumin was 8.4 mg/dL; after the intervention the median of albumin decreased to 2.2 g/dL and the median of prealbumin increased significantly to 10.5 mg/dL (*p*=0.020).

**Table 4. Treatment response on protein metabolism**

	<i>Group 1 (TPN) n=19</i>			<i>Group 2 (TPN + glutamine) n = 21</i>		
	Basal	Final	<i>p</i> Value	Basal	Final	<i>p</i> Value
<b>Albumin (g/dL)</b>	2.4 (1.2-3.5)	2.4 (1.3-3.10)	0.74	2.3 (1.4-3.6)	2.2 (1.8-3.4)	0.794
<b>Prealbumin (mg/dL)</b>	8.7 (6.5-13.2)	10.1 (6.5-29.8)	1.00	8.4 (4.3-15.6)	10.5 (5.3-38.2)	0.020

Data are presented in median with ranges of minimum and maximum, *p* value was obtained by Wilcoxon test.

\* Significant change *p* < 0.05

## Biochemical data

The treatment response of biochemical data is shown in Table 5. In group 1 there was no significant change in the median of glucose, urea and BUN, but there was a significant change in the median of creatinine, before the intervention it was 0.80 mg/dL and after the intervention it decreased to 0.60 mg/dL ( $p=0.005$ ). Only 5 patients presented hyperglycemia, 3 of them due to a side effect of the total parenteral nutrition and 2 because they were subjected to Whipple surgery. In group 2 there were no significant changes in the median of glucose, urea, creatinine and BUN, but 3 patients presented hyperglycemia due to a side effect of the total parenteral nutrition.

**Table 5. Treatment response on biochemical data**

	<i>Group 1 (TPN) n=19</i>			<i>Group 2 (TPN + glutamine) n = 21</i>		
	Basal	Final	<i>p</i> Value	Basal	Final	<i>p</i> Value
<b>Glucose (mg/dL)</b>	140 (43-268)	125 (86-538)	0.629	106 (76-215)	117 (83-261)	0.068
<b>Urea (mg/dL)</b>	44 (18-117)	42 (22-307)	0.629	28 (12-203)	35 (18-96)	0.225
<b>Creatinine (mg/dL)</b>	0.80 (0.4-3.4)	0.60 (0.2-2.6)	0.005	0.5 (0.2-1.4)	0.5 (0.2-2.8)	0.139
<b>BUN (mg/dL)</b>	21 (8-55)	19 (10-143)	0.794	13 (6-34)	16 (8-45)	0.091

Data are presented in median with ranges of minimum and maximum, *p* value was obtained by Wilcoxon test.

\* Significant  $p < 0.05$

### 7.1.6 Discussion

Cancer patients subjected to surgery and hospitalized are more likely to develop complications like malnutrition, and this situation could lead to major complications,

decreasing quality of life and treatment response. In our study the results suggest that supplementation with Gln for 7 days could improve nutritional status in patients with gastrointestinal neoplasias; prealbumin is a marker of nutritional status, has a half-life in plasma of 2 days, and therefore is more sensitive to changes in protein-energy status than albumin. [15] In this study the concentrations of prealbumin increased significantly in the supplemented group, however the serum levels of albumin did not change in both groups. The TPN enriched with Gln for 7 days improved serum levels of prealbumin in postoperative gastrointestinal cancer patients as shown by Lu et al. [16]

The integrity of the gastrointestinal tract provides a barrier against bacteria or toxins, however in cancer patients and surgery, the intestinal permeability increases and it is related to bacterial translocation causing complications like sepsis, malnutrition or organ failure. [17]

It is known that Gln has an important role in the intestinal mucosa integrity because it is the main substrate for the intestinal mucosa cells; in cancer patients this integrity could decrease. [18, 19]. Our results show that supplementation with Gln improves significantly the gastrointestinal function; however the control group after 7 days with intervention, progressed to severe dysfunction, and this could happen because the patients subjected to surgery present higher intestinal permeability and then could present bacterial translocation; in this group only 2 patients presented infection. A Gln enriched enteral diet for 7 days in critically ill patients could prevent gastrointestinal infections but does not make a significant difference between supplemented and not supplemented groups as show by Conejero et al. [20]

Jun et al. demonstrate that parenteral glutamine supplementation in combination with enteral nutrition for 7 days improves intestinal mucosa immunity and may contribute to prevention and treatment of sepsis. [21] Studies supports that glutamine administration maintains gut barrier function. [20, 21]

Cancer patients usually are immunosuppressed, and present more nutrient deficiencies and more possibilities to develop septic complications. Gln is a precursor of purines and pyrimidines and also a primary substrate for lymphocytes. [22] In our study the group supplemented with glutamine, after 7 days with intervention, improved the concentrations of lymphocytes and monocytes significantly; however neutrophil concentrations did not present changes. Chang et al [23] have shown that Gln supplementation improves significantly lymphocyte proliferation stimulated by phytohemagglutinin.

Gln supplementation in malnourished abdominal surgery patients in the preoperative and postoperative for 5 days, increased immune cells such as granulocytes and lymphocytes as shown by Asprer et al. [24] Manhart et al demonstrated that glutamine supplementation for 10 days in mice, improves the gut immune system, preventing lymphocyte atrophy of Peyer's patches. [25].

The role of Gln in neutrophil operation is less defined; the main substrate for neutrophil is glucose, however Vlessis et al [26] suggested that neutrophils are able to use glutamine when glucose is restricted. Gln exogenously increases the function of lymphocytes, macrophages and neutrophils during metabolic stress. However it is necessary to perform more studies to explain the neutrophil behavior with glutamine.

Usually TPN could cause metabolic alterations like hyperglycemia; Rosmarin et al [27] demonstrated that TPN dextrose infusion rate was positively correlated with blood glucose concentrations; infusion rates more than 4 to 5 mg/kg/min increased risk of hyperglycemia. However it is common that cancer patients present hyperglycemia due to a side effect of the treatment or because the tumor increases use rate of glucose and liver production of glucose. In our study, only 8 patients presented hyperglycemia, 3 of them had diabetes, 3 were related to a metabolic alteration due to TPN and 2 were subjected to Whipple surgery.

Gln is synthesized primarily in muscle, so the main pool of glutamine is muscle. [28] In hypermetabolic conditions like cancer, surgery, trauma or sepsis, glutamine concentrations are depleted; so this could explain why the control group decreased serum creatinine levels due to muscle wasting, glutamine depletion and the absence of exogenous glutamine.

These data, in our opinion, support supplementation of glutamine in gastrointestinal cancer patients undergoing surgery and substantially confirm the results of other studies, finding positive effects on nutritional status, gastrointestinal function, protein metabolism and cell markers.

### **7.1.7 Conclusions**

Glutamine is considered an important nutrient that is essential in cancer patients, especially in critical situations, abdominal surgery, sepsis or trauma; it also improves gastrointestinal function, improving the intestinal barrier and preventing bacterial translocation. Supplementation with this amino acid improves nutritional status and prealbumin is a sensitive marker to measure changes in protein-energy intakes. However it is important to mention that further research is needed in this area.

### 7.1.8 References

1. World Health Organization. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer 2012.
2. García-Luna P, Parejo-Campos J, Pereira-Cunill J. Causes and impact of hyponutrition and cachexia in the oncologic patient. *Nutr Hosp* 2006; 21(6):10-16.
3. Dewys WG, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology group. *Am J Med* 1980; 69 (4): 491-497.
4. Muñoz-García M, Pérez Menéndez-Conde C, Bermejo-Vicedo T. Avances en el conocimiento del uso de micronutrientes en nutrición artificial. *Nutr Hosp* 2011; 26 (1): 37-47.
5. Planas M, Puigrgros C, Redecillas S. Contribución del soporte nutricional a combatir caquexia cancerosa. *Nutr Hosp* 2006; 21 (3): 27-36.
6. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: non-surgical oncology. *Clinical Nutrition* 2009; 28: 445-454.
7. Braga M, Ljunqvist O, Suelers P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F. ESPEN guidelines on parenteral nutrition; surgery. *Clinical Nutrition* 2009; 28: 378-386.
8. Jian-Chun Y, Zhu-Ming J, De-Min L. Glutamine: a precursor of glutathione and its effect in liver. *WJG* 1999; 5 (2): 143-146.
9. Canul-Medina G, Coop-Gamas O, Guevara-Guarfias V, Montaña-Candia MT, Machado-Villaruel L, Montaña-Candia M, et. al. Glutamina en nutrición clínica. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2009; 17 (4): 161-169.

10. Heyland D, Dhaliwal R, Day A, Muscedere J, Drover J, Scchner V, et al. Reducing deaths due to oxidative stress (The REDOXs study); rationale and study design for a randomized trial of glutamine and antioxidant supplementation in critically ill patients. *Proceedings of the nutrition society* 2006-, 65; 250-263.
11. Rodas P, Rooyachers O, Hebert C, Norberg A, Wernerman J, Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clinical Science* 2012; 122: 591-597.
12. Wernerman J. Glutamine supplementation to critically ill patients. *Wernerman Critical Care* 2014; 18: 1-6.
13. Klimber S, McClellan J. Glutamine, cancer and its therapy. *The American Journal of Surgery* 1996; 172: 418-424.
14. Wise D, Thompson C. Glutamine addiction: a new therapeutic target in cancer. *Trends in Biochemical Sciences* 2010; 35: 427-433.
15. Ingenbleek Y, Young VR. Significance of prealbumin in protein metabolism. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40 (12):1281-1291.
16. Lu CY, Shih YL, Sun LC, Chuang JF, Ma CJ, Chen FM et al. The inflammatory modulation effect of glutamine enriched total parenteral nutrition in postoperative gastrointestinal cancer patients. *Am Surg* 2011; 77(1): 59-64
17. Swank GM, Deitch EA. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. *World J Surg* 1996; 20 (4): 411-417.
18. Clark EC, Patel SD, Chadwick PR, Warhust G, Curry A, Carlson GL. Glutamine deprivation facilitates tumor necrosis factor induced bacterial translocation in Caco-2 cells by depletion of enterocyte fuel substrate. *Gut* 2003; 52 (2):224-230.

19. Ziegler TR, Bazargan N, Leader LM, Martindale RG. Glutamine and the gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3 (5):355-362.
20. Conejero R, Bonet A, Grau T, Esteban A, Montejo JC, et al. Effect of glutamine – enriched enteral diet on intestinal permeability and infections morbidity at 28 day in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome: a randomized, single blind, prospective, multicenter study. *Nutrition* 2002; 18 (9): 716-721.
21. Fan J, Li G, Wu L, Tao S, Wang W, Sheng Z, et al. Parenteral glutamine supplementation in combination with enteral nutrition improves intestinal immunity in septic rats. *Nutrition* 2015; 31(5): 766-774.
22. Ardawi MS. Glutamine and glucose metabolism in human peripheral lymphocytes. *Metabolism* 1988; 37 (1): 99-103.
23. Chang WK, Yang KD, Shaio MF. Effect of glutamine on Th1 and Th2 cytokine responses of human peripheral blood mononuclear cells. *Clin Immunol* 1999; 93(3): 294-301.
24. Asprer JM, Llido LO, Sinamban R, Schlotzer E, Kulkarni H. Effect on immune indices of preoperative intravenous glutamine dipeptide supplementation in malnourished abdominal surgery patients in the preoperative and postoperative periods. *Nutrition* 2009; 25(9): 920-925.
25. Manhart N, Vierlinger K, Spittler A, Bergmeister H, Sautner T, Roth E. Oral feeding with glutamine prevents lymphocytes and glutathione depletion of Peyer's Patches in endotoxemic mice. *Ann Surg* 2001; 234(1): 92-97.
26. Vlessis AA, Goldman RK, Trunkey DD. New concepts in the pathophysiology of oxygen metabolism during sepsis. *Br J Surg* 1995; 82(7): 870-876.

27. Rosmarin DK, Wardlaw GM, Mirtallo J. Hyperglycemia associated with high continuous infusion rates of total parenteral nutrition dextrose. *Nutr Clin Pract* 1996; 11(4): 151-156.
28. Bergström J, Fürst P, Noree LO, Vinnars E. Intracellular free amino acid concentration in human muscle tissue. *J Appl Physiol* 1974; 36: 693-697.

## **8. CONCLUSIONES GENERALES**

### **8.1 Conclusiones:**

- Un alto porcentaje de pacientes con cáncer presentan desnutrición durante la enfermedad; esta puede deberse a factores tales como la localización del tumor, efectos secundarios del tratamiento antineoplásico, síndrome anorexia-caquexia o bien por la producción de sustancias caquetizantes.
- La intervención nutricional en los pacientes con cáncer juega un papel muy importante ya que permitirá cubrir los requerimientos nutricionales del paciente, mejorar deficiencias nutricionales, mejorar calidad de vida y respuesta al tratamiento antineoplásico, además de minimizar efectos secundarios. En pacientes con complicaciones gastrointestinales la opción de soporte nutricional es la nutrición parenteral, la cual puede tener mejor resultados cuando es suplementada con inmunomoduladores tales como la glutamina.
- La suplementación con glutamina en pacientes con cáncer gastrointestinal sugiere tener una respuesta positiva mejorando la función gastrointestinal, evitando translocación bacteriana y por ende infecciones gastrointestinales. Así mismo mejora notablemente el estado nutrición, tomando en cuenta marcadores sensibles al cambio de estado nutrición tales como la pre-albúmina; la cual presentó cambios notablemente positivos, aumentando sus concentraciones. La glutamina también puede ser un buen sustrato para linfocitos y monocitos, ya que ayuda a la proliferación de estos.

## 8.2 Limitaciones

- Entre algunas de las limitaciones que encontramos fue el tamaño de la muestra, ya que fue algo pequeña.
- Se podría analizar únicamente algún tipo de neoplasia gastrointestinal, ya que el comportamiento de los tumores puede ser diferente y eso puede diferir en los resultados obtenidos.
- Otra limitación fue la dificultad de poder pesar a los pacientes a los 7 días de la cirugía, hubo casos en los que les fue imposible levantarse y estar de pie por más de 30 segundos, por lo que no se les pudo tomar composición corporal después del tratamiento.

## 8.3 Consideraciones

- Podría analizarse el tratamiento nutricional en pacientes sometidos a otros tratamientos, tal vez radioterapia, donde por la ubicación del tumor, los efectos secundarios son a nivel gastrointestinal.
- Analizar un solo tipo de neoplasia y contrastarlo con otros tipos de neoplasias y tratamientos antineoplásicos.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer 2012.
2. Jemal A, Bray F, Melissa M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *Ca Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
3. Marlel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D et. al. Global Burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *The Lancet Oncology* 2012; 13(6): 607-615.
4. Aldaco-Sarvide F, Perez-Perez P, Cervantes-Sanchez G, Tomecillas Torres L, Erazo A. Mortalidad por cáncer en México 2000-210: el recuento de los daños. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2012; 11 (6).
5. Union for International Cancer Control [UICC] (2014) World Cancer day 2014. Recuperado el 18 de octubre de 2014, disponible en: <http://www.worldcancerday.org>
6. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática [INEGI] México: Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. [Actualización 31 de enero de 2014] disponible en: <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/contendios/estadisticas/2014/cancer0.pdf>
7. García-Luna P, Parejo-Campos J, Pereira-Cunill J. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutr Hosp* 2006; 21 (6):10-16.
8. Sanchez-Lara K, Turcott J, Sosa-Sanchez R, Green-Renner D. Evaluación del estado de nutrición en pacientes con cáncer. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2008; 16(4): 165-171.
9. Trabal J, Leyes P, Forga M, Hervas S. Quality of life, dietary intake and nutritional status assessment in hospital admitted cancer patients. *Nutr Hosp* 2006; 21(4): 505-510.
10. Marín-Caro M, Gómez-Candela C, Castillo-Rabameda R, Loruenco-Nogueira T, García-Huerta M, Villarino-Sanz M, et.al. Evaluación del riesgo nutricional e

- instauración de soporte nutricional en pacientes oncológicos, según el protocolo del grupo español de Nutrición y Cáncer. *Nutr Hosp* 2008; 23(5): 458-468.
11. Dewys WG, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980; 69 (4): 491-497.
  12. Robles Gris J, Ochoa-Carrillo FJ. Desnutrición en el paciente con cáncer. Apoyo nutricional en cáncer. 1ª ed. México Ed. Interamericana-Mc Graw Hill 1995. Pág 12, 16-18.
  13. Cid-Conde L, Fernandez-Lopez T, Neira-Blanco P, Arias-Delgado J, Varela-Correa J, Gómez-Lorenzo F. Prevalencia de desnutrición en pacientes con neoplasia digestiva previa a cirugía. *Nutr Hosp* 2008; 23 (1): 46-53.
  14. Martín-Villares C, Domínguez Calvo J, Carbajo J, Fernández-Pello M, Tapiá-Risueño M, Pomar-Blanco P. Estancia Hospitalaria prolongada en pacientes con cáncer de cabeza y cuello: el impacto del estado nutricional y los problemas faríngeos. *Nutr Hosp* 2004; 19 (3): 150-153.
  15. Fletkav R. Principles of feeding cancer patients via enteral or parenteral nutrition during radiotherapy. *Europe Pubmed Central* 1998; 174 (3): 47-51.
  16. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo ME. Does nutrition influence quality of life in cancer patients undergoing therapy? *Radiotherapy and Oncology* 2003; 67 (2): 213-220.
  17. Bauer JD, Capra S. Nutrition intervention improves outcomes in patients with cancer cachexia receiving chemotherapy. *Supportive Care in Cancer* 2005; 13 (4): 270-274.
  18. Monti Gr. Desnutrición hospitalaria: una patología subdiagnosticada. *Rev Aso Med Arg* 2008; 121 (4): 25-28.
  19. Krawczyk J, Kraj L. Metabolic and nutritional aspects of cancer. *Postepy Hig Med Dosw* 2014; 22 (68): 1008-1014.
  20. Planas M, Puiggros C, Redecillas S. Contribución del soporte nutricional a combatir la caquexia cancerosa. *Nutr Hosp* 2006; 21 (3): 27-36.
  21. Sosa-Sánchez R, Sánchez-Lara K, Motola-Kuba D, Green-Renner D. Síndrome de anorexia-caquexia en el paciente oncológico. *Gac Med Méx* 2008; 144 (5): 435-440.

22. Marley J, Thomas D, Wilson M. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 735-743.
23. Argiles J, Busquets S, López-Soriano F, Figueras M. Fisiología de la sarcopenia. Similitudes y diferencias con la caquexia neoplásica. *Nutr Hosp* 2006; 21 (3): 38-45.
24. Argiles J, Busquets S, López-Soriano F, Figueras M. Fisiopatología de la caquexia neoplásica. *Nutr Hosp* 2006; 21 (3): 4-9.
25. Jimenez-Flores C, Martinez-Roque V, Gutierrez-Vargas M. Tratamiento nutricional en pacientes con cáncer cervicouterino. *Cancerología* 2007; 2: 327-336.
26. Pereira-Borges N, Alegria-Silva B, Cohen C, Portari Filho P, Medeiros F. Comparison of the nutritional diagnosis obtained through different methods and indicators in patients with cancer. *Nutr Hosp* 2009; 24 (1): 51-55.
27. Boleó-Tomé C, Monteiro-Grillo I, Camilo M, Ravasco P. Validation of the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) in cancer. *British Journal of Nutrition* 2012; 108: 343-348.
28. Thoresen L, Fjeldstad I, Krogstad K, Kaasa S, Kalkmer V. Nutritional status of patients with advanced cancer: the value of using the subjective global assessment of nutritional status as a screening tool. *Palliat Med* 2002; 16 (1): 33-42.
29. Gómez-Candela C, Luengo M, Cos I, Martinez-Roque V, Iglesias C, Zamora P, et al. Valoración global subjetiva en el paciente neoplásico. *Nutr Hosp* 2003; 18 (6): 353-357.
30. Cerezo L. Diagnóstico del estado nutricional y su impacto en el tratamiento con cáncer. *Oncología* 2005; 28 (3): 129-134
31. Pérez Hechevarria G, Álvarez-Cortés J, Pérez Hechevarria A, Bello-Hernández V. Evaluación del estado nutricional de una población anciana desde puntos de vista dietético, antropométrico y clínico. *Medisan* 2010; 14 (9): 2112-2121.
32. Muñoz-García M, Pérez Menéndez-Conde C, Bermejo-Vicedo T. Avances en el conocimiento del uso de micronutrientes en nutrición artificial. *Nutr Hosp* 2011; 26 (1): 37-47.
33. Planas M, Puigrgros C, Redecillas S. Contribución del soporte nutricional a combatir caquexia cancerosa. *Nutr Hosp* 2006; 21 (3): 27-36.

34. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: non-surgical oncology. *Clinical Nutrition* 2009; 28: 445-454.
35. Braga M, Ljunqvist O, Suelers P, Fearon K, Weimann A, Bozetti F. ESPEN guidelines on parenteral nutrition; surgery. *Clinical Nutrition* 2009; 28: 378-386.
36. McClave S, Martindale R, Vanek V, McCarthy M, Roberts P, Taylor B et. al. Guías para la provisión y evaluación del soporte nutricional en los pacientes adultos críticamente enfermos: Society of Critical Care Medicine (SCMM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *Journal of parenteral and enteral nutrition* 2009; 33 (3): 277-316.
37. Heyland D, McDonald S, Keefe L, Drover J. Total parenteral nutrition in the critically ill patient. *JAMA* 1998, 280 (23): 2013-2019.
38. Jian-Chun Y, Zhu-Ming J, De-Min L. Glutamine: a precursor of glutathione and its effect n liver. *WJG* 1999; 5 (2): 143-146.
39. Canul-Medina G, Coop-Gamas O, Guevara-Guarfias V, Montaña-Candia MT, Machado-Villarroel L, Montaña-Candia M, et. al. Glutamina en nutrición clínica. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2009; 17 (4): 161-169.
40. Heyland D, Dhaliwal R, Day A, Muscedere J, Drover J, Scchner V, et al. Reducing deaths due to oxidative stress (The REDOXs study); rationale and study design for a randomized trial of glutamine and antioxidant supplementation in critically ill patients. *Proceedings of the nutrition society* 2006-, 65; 250-263.
41. Rodas P, Rooyachers O, Hebert C, Norberg A, Wernerman J, Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clinical Science* 2012; 122: 591-597.
42. Roth E, Oehler R, Manhart N, Exner R, Wessner B, Strasser E, et al. Regulative potential of glutamine-relation to glutathione metabolism. *Nutrition* 2002; 18: 217-221.
43. Wernerman J. Glutamine supplementation to critically ill patients. *Wernerman Critical Care* 2014; 18: 1-6.
44. Klimber S, McClellan J. Glutamine, cancer and its therapy. *The American Journal of Surgery* 1996; 172: 418-424.

45. Wise D, Thompson C. Glutamine addiction: a new therapeutic target in cancer. *Trends in Biochemical Sciences* 2010; 35: 427-433.
46. Decker-Baumann C, Buhl K, Frohmuller S, Herbay A, Dueck M, Schilag P. Reduction of chemotherapy –induced side effects by parenteral glutamine supplementation in patients with metastatic colorectal cancer. *European Journal of Cancer* 1999; 35 (2): 202-207.
47. Decker G. Glutamine: indicated in cancer care? *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2002; 6 (2): 112-115.
48. Mondello S, Italiano D, Giacobe MS, Mondello P, Trimarchi G, Aloisi C, et. al. Glutamine-supplemented total parenteral nutrition improves immunological status in anorectic patients. *Nutrition* 2010; 26: 677-681.
49. Algara M, Rodríguez N, Viñals P, Lacruz M, Faro P, Reig A, et. al. Prevention of radiochemotherapy- induced esophagitis with glutamine: results of a pilot study.
50. Abilés J, Moreno-Torres R, Moratalla G, Castaño J, Pérez-Abud R, Mudarra A, et. al. Efectos de la suplementación con glutamina sobre el sistema antioxidante y la peroxidación lipídica en pacientes críticos con nutrición parenteral. *Nutr Hosp* 2008; 23 (4): 332-339.
51. Gómez-Candela C, Castillo R, De Cos I, Iglesias M, Martin C, Aguado MJ, et. al. Efectos de la glutamina parenteral en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea. *Nutr Hosp* 2006; 21 (1): 13-21.
52. Cetinbas F, Yelken B, Gulbas Z. Role of glutamine administration on cellular immunity after total parenteral nutrition enriched with glutamine in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Critical Care* 2010; 25: 1-6.

## 10. ANEXOS

### Historia Clínica:

<b>Nombre:</b>	
<b>Clave ISSEMYM:</b>	
<b>Folio de estudio:</b>	
<b>Dirección:</b>	
<b>Teléfono:</b>	
<b>Ocupación:</b>	
<b>Sexo:</b>	
<b>Edad:</b>	
<b>Antecedentes heredo familiares:</b>	
<b>Antecedentes personales patológicos:</b>	
<b>Diagnóstico:</b>	
<b>Tratamiento oncológico:</b>	

# Valoración Nutricional para Pacientes Oncológicos VNPO

Nombre: \_\_\_\_\_  
 Edad: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_  
 Estadio clínico: \_\_\_\_\_ Clave/Folio: \_\_\_\_\_  
 Fecha: \_\_\_\_\_

1. Diagnóstico oncológico: \_\_\_\_\_  
 2. Tratamiento oncológico: \_\_\_\_\_

### 3. Datos antropométricos:

Peso:		Masa grasa:	
Estatura:		Masa visceral:	
IMC:		% de agua:	
Pliegue cutáneo tricóspital:		Masa muscular:	
Circunferencia braquial:		Masa ósea:	
Circunferencia de pantorrilla:		% de pérdida de peso:	
Peso hace 3 meses:		Peso habitual:	
Diagnóstico nutricional por antropometría:			
Puntuación:			

### 4. Datos dietéticos (Recordatorio 24hrs/equivalentes):

	Desayuno	Colación	Comida	Colación	Cena	Total
Verduras						
Frutas						
Cereales SG						
Cereales CG						
Lácteos Tipo:						
Leguminosas						
AOA MBAG						
AOA BAG						
AOA MAG						
AOA AAG						
Aceites y grasas:						
Azúcares:						
Agua:						

	RET recomendado	Ingesta en 24 horas	% de adecuación
Energía			
Proteínas			
Puntuación % de adecuación			

Soporte nutricional artificial: \_\_\_\_\_ Kcal: \_\_\_\_\_ Proteínas: \_\_\_\_\_

5. Consumo de alimentos	6. Tipo de alimentos:	7. Dificultad para alimentarse:	8. Sintomatología que afecta el estado de nutrición:	
Mayor: Igual: Menor:	Normal: Pocos sólidos: Sólo líquidos: Papillas: Sólo preparados nutricionales:	Sí: No:	Falta de apetito: Náusea: Vómito: Estreñimiento: Disgeusia: Disgafia:	Olores desagradables: Saciedad temprana: Ageusia: Hipogeusia: Hiporexia: Dolor:
Puntuación:	Puntuación:	Puntuación:	Puntuación:	Puntuación:

### Datos bioquímicos

Química sanguínea		Biometría hemática		Pruebas de funcionamiento hepático	
Glucosa		Hemoglobina		Proteínas totales	
Urea		Plaquetas		Albúmina	
Creatinina		Leucocitos		Globulina	
Nitrógeno ureico		Linfocitos #		Pre- albúmina	
				Relación A/G	

9.Linfocitos	Puntuación	10.Prealbúmina	Puntuación	11.Albúmina	Puntuación
--------------	------------	----------------	------------	-------------	------------

### 12. Datos clínicos

Signo	Si	No	Signo	Si	No
Edema:			Fiebre:		
Infección:			Ascitis:		
Pérdida de masa muscular:			Deshidratación:		
Ictericia:			Mucositis:		
Signo de deficiencia de micronutrientes					
Total			Total		

Puntuación total:	
-------------------	--

Elaboró: \_\_\_\_\_

## Puntuación para Diagnóstico nutricional

Parámetro	Puntuación	Parámetro	Puntuación
<b>1. Diagnóstico oncológico</b> -Neoplasia digestivas -Hematológicas -Otras	3 2 1	<b>2. Tratamiento oncológico</b> -Quimioterapia + radioterapia -Cirugía + radioterapia o quimioterapia -Quimioterapia o radioterapia o cirugía.	3 2 1
<b>3. Diagnóstico antropométrico</b> -Desnutrición severa -Desnutrición moderada -Desnutrición leve -Bien nutrido	3 2 1 0	<b>4. Porcentaje de adecuación</b> -Menor a 50 -De 50 a 59 -De 70 a 79 -De 80 a 89 -De 90 a 100	4 3 2 1 0
<b>5. Consumo de alimentos</b> -Menor -Igual -Mayor	1 0 0	<b>6. Tipo de alimentos</b> -Nada -Sólo preparados nutricionales: -Papillas: -Sólo líquidos: -Pocos sólidos: -Normal:	4 3 2 2 1 0
<b>7. Dificultad para alimentarse:</b> -Si -No	1 0	<b>8. Sintomatología que afecta el estado de nutrición:</b> Presencia de : -Más de 5 -De 4 a 5 -De 2 a 3 Ninguno o 1:	3 2 1 0
<b>9. Linfocitos</b> -Menor a 800 -De 800 a 1200 -De 1200 a 1600	3 2 1	<b>10. Pre-albúmina</b> -Menor a 10 mg/dL -De 10 a 17 mg/dL -De 17 a 40 mg/dL	2 1 0
<b>11. Albúmina</b> -Menor a 2.1 g/dL -De 2.1 a 2.7 g/dL -De 2.7 a 3.4 g/dL -Mayor a 3.5 g/dL	3 2 1 0	<b>12. Datos clínicos</b> -Edema -Infección -Pérdida de masa muscular -Ictericia -Signo de deficiencia de nutrientes -Fiebre -Ascitis -Deshidratación -Mucositis	1 1 1 1 1 1 1 1 1

## Estado de Nutrición

1. Sin riesgo nutricional	Menor a 9
2. Desnutrición leve	De 10 a 19
3. Desnutrición moderada	De 20 a 29
4. Desnutrición severa	De 30 a 39

## REGISTRO DE COMPOSICIÓN DE NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL

Folio de paciente: \_\_\_\_\_ ID paciente: \_\_\_\_\_  
 Fecha de inicio: \_\_\_\_\_ Fecha de finalización: \_\_\_\_\_

	FASE 1	FASE 2
Levamin-normo 10%		
Dextrosa al 50%		
Lípidos al 20%		
Omega 3		
NaCl		
NaAce		
KCl		
KAce		
KPO4		
MgSO4		
CaGlu		
MVI-12		
Oligoelementos		
Vitamina C		
Vitamina K		
Zinc		
INSULINA AR		
GLUTAMINA		
Agua inyectable		
Kcal totales		
Gr nitrógeno		

# Valoración Nutricional para Pacientes Oncológicos VNPO

**FASE 2**

Nombre: \_\_\_\_\_

Clave/Folio: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Estadio clínico: \_\_\_\_\_

1. Diagnóstico oncológico: \_\_\_\_\_

2. Tratamiento oncológico: \_\_\_\_\_

**3. Datos antropométricos:**

Peso:		Masa grasa:	
Estatura:		Masa visceral:	
IMC:		% de agua:	
Pliegue cutáneo tricéptico:		Masa muscular:	
Circunferencia braquial:		Masa ósea:	
Circunferencia de pantorrilla:		% de pérdida de peso:	
Diagnóstico nutricional por antropometría:			
Puntuación:			

**4. Datos dietéticos (Recordatorio 24hrs/equivalentes):**

Ayuno: \_\_\_\_\_ Motivo: \_\_\_\_\_

	Desayuno	Colación	Comida	Colación	Cena	Total
Verduras						
Frutas						
Cereales SG						
Cereales CG						
Lácteos Tipo:						
Leguminosas						
AOA MBAG						
AOA BAG						
AOA MAG						
AOA AAG						
Aceites y grasas:						
Azúcares:						
Agua:						

	RET recomendado	Ingesta en 24 horas	% de adecuación
Energía			
Proteínas			
Puntuación % de adecuación			

Soporte nutricional artificial: \_\_\_\_\_ Kcal: \_\_\_\_\_ Proteínas: \_\_\_\_\_

5. Consumo de alimentos	6. Tipo de alimentos:	7. Dificultad para alimentarse:	8. Sintomatología que afecta el estado de nutrición:	
Mayor: Igual: Menor:	Normal: Pocos sólidos: Sólo líquidos: Papillas: Sólo preparados nutricionales:	Sí: No:	Falta de apetito: Náusea: Vómito: Estreñimiento: Disgeusia: Disgafia:	Olores desagradables: Saciedad temprana: Ageusia: Hipogeusia: Hiporexia: Dolor:
Puntuación:	Puntuación:	Puntuación:	Puntuación:	Puntuación:

### Datos bioquímicos

Química sanguínea		Biometría hemática		Pruebas de funcionamiento hepático	
Glucosa		Hemoglobina		Proteínas totales	
Urea		Plaquetas		Albúmina	
Creatinina		Leucocitos		Globulina	
Nitrógeno ureico		Linfocitos #		Pre- albúmina	
				Relación A/G	

9.Linfocitos	Puntuación	10.Prealbúmina	Puntuación	11.Albúmina	Puntuación
--------------	------------	----------------	------------	-------------	------------

### 12. Datos clínicos

Signo	Si	No	Signo	Si	No
Edema:			Fiebre:		
Infección:			Ascitis:		
Pérdida de masa muscular:			Deshidratación:		
Ictericia:			Mucositis:		
Signo de deficiencia de micronutrientes					
Total			Total		

Puntuación total:	
-------------------	--

Elaboró: \_\_\_\_\_



# Consentimiento informado

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
CENTRO ONCOLÓGICO ESTATAL ISSEMYM



## Título del Estudio: *“Efecto de la glutamina parenteral en pacientes con neoplasia digestiva”*

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados.

Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento.

El estudio se realizará en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM.

### 1. ¿Por qué se realiza este estudio?

El estado de nutrición es un pilar muy importante en el tratamiento oncológico, por lo cual se buscan nuevas estrategias de tratamiento para ayudar a mantener o recuperar un adecuado estado de nutrición. El estar bien nutrido durante el tratamiento oncológico ayuda a tener una mejor respuesta y tolerancia al tratamiento. La finalidad del estudio es valorar su estado de nutrición y su evolución con el apoyo nutricio parenteral.

### 2. Beneficios del estudio.

Al participar en este estudio, usted se verá beneficiado en aspectos de su salud; manteniendo o recuperando su estado de nutrición y teniendo una mejor respuesta a su tratamiento.

### 3. Procedimientos.

En caso de aceptar participar en este estudio se realizarán los siguientes procedimientos: se medirá estatura, peso, composición corporal a través de una báscula y se le realizarán unas preguntas para medir su estado nutricional. El resto de los procedimientos son parte de la rutina de su tratamiento.

### 4. Riesgos.

En el presente estudio usted no se encuentra bajo ningún riesgo o probabilidad de tener eventos adversos.

### 5. Aclaraciones

- La decisión de participar en este estudio es totalmente voluntaria.

- No habrá ninguna consecuencia desfavorable en caso que usted decida no participar en el estudio.
- No tiene costo ninguno de los procedimientos que se le realizaran.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted puede solicitar información al investigador.
- Recibirá los resultados de los estudios que se le realicen.
- Tiene el derecho de salir del estudio en el momento que usted desee.

Yo \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas satisfactoriamente. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos para fines científicos. Acepto participar en el estudio de investigación. Recibiré una copia de este consentimiento firmado y con fecha.

_____	_____
<b>Firma del participante</b>	<b>Fecha</b>

_____	_____
<b>Nombre y firma del testigo</b>	<b>Fecha</b>

He explicado a \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el documento

_____	_____
<b>Nombre y firma del investigador</b>	<b>Fecha</b>