



Universidad Autónoma del Estado de México

Facultad de Ciencias de la Conducta

Doctorado en Ciencias de la Salud

**Evaluación clínica y bioquímica de pacientes
con neoplasia digestiva sometidos a cirugía
con soporte nutricio endovenoso**

TESIS

Para Obtener el Grado de:
Doctora en Ciencias de la Salud

Presenta:

Mtra. Yazmín Lizeth Beltrán Cháidez

Comité Tutorial:

Dra. Ma Victoria Domínguez García

Tutor Académico

PhD. Miriam Verónica Flores Merino

Tutor Interno

Dra. Valeria Yselle de Anda Torres

Tutor Externo



ÍNDICE

Resumen	1
Introducción	3
1. Antecedentes	4
I. Epidemiología del cáncer	4
II. Relación entre cáncer y estado de nutrición	5
A) Cáncer y desnutrición	7
B) Causas de la desnutrición en el paciente con cáncer	8
C) Consecuencias de la desnutrición en el cáncer	10
III. Evaluación del estado de nutrición en cáncer	12
A) Métodos para evaluar el estado de nutrición	13
IV. Soporte nutricional en el paciente con cáncer	14
V. Nutrición endovenosa en pacientes con cáncer	15
A) Indicaciones y metas terapéuticas	15
VI. Glutaminas y sus funciones	16
VII. Glutamina y cáncer	17
VIII. Estudios previos	18
2. Planteamiento del problema	20
3. Justificación	22
4. Hipótesis	23
5. Objetivos: General y específicos	24
6. Diseño metodológico	25
6.1 Diseño del estudio	25
6.2 Universo y muestra	25
6.3 Criterios de inclusión y exclusión	25
6.4 Variables	26
Operacionalización de las variables	27
6.5. Instrumentos	30
6.6. Procedimiento	30

6.7 Recolección de datos	33
6.8 Análisis de datos	33
6.9 Aspectos éticos	34
7. Resultados	35
7.1 Artículo aceptado	35
7.1.1 Título del artículo aceptado	35
7.1.2 Página frontal del manuscrito	36
7.1.3 Carta de aceptación	37
7.2 Artículo enviado	38
7.2.1 Título del artículo enviado	38
7.2.2 Carta de envío	38
8. Resultados adicionales	40
9. Discusión general	51
10. Conclusión general	53
11. Bibliohemerografía	54
12. Anexos	60

RESUMEN

Introducción:

Los pacientes con cáncer desarrollan desnutrición durante el tratamiento antineoplásico, así mismo la función gastrointestinal (FGI) puede verse alterada por distintas circunstancias clínicas que se manifiestan con síntomas que pueden poner en riesgo el estado de nutrición. Es por ello que el soporte nutricional tiene un rol importante. La nutrición parenteral es el soporte indicado para pacientes que fueron sometidos a cirugía con complicaciones gastrointestinales; este soporte puede ser suplementado con glutamina. Los objetivos fueron: evaluar la evolución clínica y bioquímica en pacientes con neoplasias digestivas sometidos a cirugía y con soporte nutricional endovenoso y crear y validar un cuestionario que permita medir la FGI en población adulta.

Material y métodos:

El estudio se realizó en dos fases, en la primera se aleatorizaron 72 pacientes en dos grupos, ambos recibieron nutrición parenteral; grupo no suplementado y grupo suplementado con glutamina (0.4g/kg/día). El día uno posterior a la cirugía se evaluó el estado de nutrición, se tomó una muestra sanguínea para analizar parámetros bioquímicos y se aplicó un cuestionario de función gastrointestinal. Durante la fase dos se tomaron las mismas medidas al día siete posterior a la cirugía. Y en la fase tres se realizó la construcción de un cuestionario que se basó en la realización de distintas versiones que se fueron modificando después de la opinión y observaciones de parte un panel de expertos y de un pilotaje a 100 pacientes con cáncer.

Resultados:

Después de la intervención con siete días de soporte nutricional endovenoso el estado de nutrición mejoró en ambos grupos, sin embargo en el grupo suplementado con glutamina mejoró significativamente ($p=0.008$). De acuerdo a la función gastrointestinal, el grupo suplementado progresó de disfunción severa a leve ($p=0.0001$) mejorando significativamente; mientras que el grupo no suplementado progresó de disfunción

moderada a severa. En cuanto a parámetros bioquímicos no hubo cambios en el grupo no suplementado. En ambos grupos no hubo cambios en las concentraciones plasmáticas de albúmina. En el grupo suplementado mejoraron de manera significativa las concentraciones de linfocitos ($p=0.014$) y prealbúmina ($p=0.012$).

De acuerdo a la fase tres del estudio, la versión final del cuestionario para medir FGI quedó compuesta por 9 reactivos que miden tanto los síntomas gastrointestinales como el ritmo intestinal. Se obtuvo el valor KMO de 0.850 y la prueba de Esfericidad de Bartlett de 2914.41 (gl. de 36). La extracción de los factores mediante el método de Componentes Principales distribuyó a los nueve ítems en dos dimensiones con pesos factoriales ≥ 0.40 , los cuales representan una varianza acumulada del 58.89%. En cuanto a la confiabilidad, se determinó por el análisis de Alpha de Cronbach, para el total del instrumento (9 ítems) y se obtuvo un valor de 0.844, lo cual es un nivel alto.

Conclusión: El soporte nutricional endovenoso suplementado con glutamina puede mejorar el estado de nutrición. La prealbúmina es un marcador sensible para medir los cambios proteicos y nutricionales del organismo, así mismo mejora la función gastrointestinal siendo un buen sustrato para enterocitos y linfocitos. En cuanto al diseño del cuestionario permite conocer la FGI en personas adultas ya que identifica el nivel de gravedad de los síntomas gastrointestinales. Los niveles de confiabilidad nos aseguran que el cuestionario valora adecuadamente la FGI.

Palabras clave: glutamina, nutrición parenteral, cáncer gastrointestinal, cirugía, estado de nutrición, validación.

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo para obtener el grado de Doctora en Ciencias de la Salud se basó en el análisis de la evaluación de parámetros clínicos y bioquímicos de pacientes con alguna neoplasia digestiva, sometidos a cirugía con soporte nutricio endovenoso. Cabe mencionar que este trabajo es una continuación del trabajo de tesis de Maestría en Ciencias de la Salud que tiene como título: “Efecto de la glutamina parenteral en pacientes con cáncer gastrointestinal sometidos a cirugía”, bajo mi autoría.

El motivo que llevo a la realización de este proyecto de investigación fue las elevadas tasas de incidencia y mortalidad de cáncer de tipo gastrointestinal. A nivel mundial es una de las principales causas de muerte, durante el 2018 se le atribuyeron más de 9 millones de muertes de acuerdo a datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Aquí en México el cáncer es la tercera causa de muerte, siendo el cáncer gástrico la que tiene mayor tasa de mortalidad. La presencia de cáncer en un órgano digestivo tiene mayor riesgo de desarrollar un estado grave de desnutrición en el paciente, debido a la localización del tumor. Las consecuencias de presentar un estado de nutrición deteriorado en estos pacientes son de cuidado ya que disminuye la tolerancia al tratamiento antineoplásico, el paciente tiene una menor calidad de vida, hay mayor presencia de complicaciones tanto infecciosas como no infecciosas, por lo que puede aumentar la tasa de morbimortalidad en estos pacientes.

Es por ello que una intervención nutricional juega un rol muy importante en estos pacientes. Manejar un soporte nutricio adecuado ayudará al paciente a cubrir sus demandas energéticas, disminuir sintomatología que pueda poner en riesgo el estado de nutrición, disminuir la presencia de complicaciones y mejorar la tolerancia al tratamiento antineoplásico. Los pacientes con neoplasia digestiva y sometidos a cirugía necesitan un apoyo nutricio adecuado, por lo que la nutrición endovenosa es la vía idónea de nutrir a estos pacientes. Por estas razones la necesidad de analizar el efecto del soporte nutricio endovenoso en pacientes oncológicos con cirugía digestiva.

1. ANTECEDENTES

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 2018 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 9,555,027 millones de muertes y 18,078,957 millones de casos totales durante el 2018. Aproximadamente el 30% de las muertes por ésta enfermedad son debidas a cinco factores de riesgo conductuales y dietéticos que incluyen: sobrepeso y obesidad, consumo bajo de frutas y verduras, sedentarismo, consumo de tabaco y alcohol. Los principales tipos de cáncer con mayor tasa de mortalidad son los siguientes: pulmón (1,761,007 millones de defunciones), colorrectal (880792 defunciones), estómago (78265 defunciones), hígado (781631 defunciones), mama (626679 defunciones) esófago (508585 defunciones) y páncreas (432242 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. Hoy en día más del 65% de las muertes debidas al cáncer son países menos desarrollados (3).

La población total en México es de más de 130 millones de personas. De acuerdo al GLOBOCAN 2018, del total de la población mexicana, durante el 2018 se presentaron 190,667 nuevos casos de cáncer y 83,476 muertes debido al cáncer (1).

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 periodo de 2011 a 2016 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). En el rango de edad de 18 a 29 años la tasa de mortalidad con mayor números de casos fue en órganos hematopoyéticos (2.48 de cada 100,000 habitantes) seguido de cáncer de testículo y ovario (1.35 de cada 100,000 habitantes) y órganos digestivos (1.15 de cada 100,000 habitantes). En cuanto al rango de personas de 30 a 59 años, el cáncer en órganos digestivos fue el de mayor tasa de mortalidad (15.68 de cada 100,000 habitantes), seguido de cáncer de órganos genitales (8.52 de cada 100,000 habitantes). Y en cuanto al rango de edad de personas mayores de 60 años la tasa de mortalidad se dispara, encontrándose el cáncer en órganos digestivos en primer lugar con una tasa de mortalidad de 152.56 por cada 100,000 habitantes (6).

II. RELACIÓN ENTRE CÁNCER Y ESTADO DE NUTRICIÓN

Existe una fuerte relación entre nutrición y cáncer ya que una inadecuada alimentación puede aumentar la incidencia de determinados tipos de cáncer. 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 momento del diagnóstico y éste se incrementa hasta un 80 a 90% en la enfermedad avanzada (8).

Los pacientes con neoplasia digestiva presentan de 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 (10).

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).

A. CÁNCER Y DESNUTRICIÓN

En general hay dos tipos de desnutrición en el paciente con cáncer: aguda y crónica.

1. Desnutrición crónica: caracterizada por déficit energético, su evolución es crónica, se denota desnutrición, hay pérdida de peso, tiene baja mortalidad y por lo general las concentraciones de proteínas plasmáticas e inmunidad son normales o levemente disminuidas.
2. Desnutrición aguda: caracterizada por déficit proteico, la evolución es aguda, la pérdida de peso suele ser mínima o ausente, hay presencia de edema, pigmentación en el cabello, las concentraciones de proteínas plasmáticas e inmunidad se encuentran disminuidas y la tasa de mortalidad es alta (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 nutrientes 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 prolongadas y con mayor costo económico (9).

B. CAUSAS DE LA DESNUTRICIÓN EN EL PACIENTE CON CÁNCER

Puede presentarse desnutrición en el paciente con cáncer debido a tres patrones: 1) los mecanismos básicos de desnutrición en el cáncer, 2) caquexia cancerosa y 3) por el tratamiento antineoplásico (cirugía, radioterapia y quimioterapia) (7).

Entre los mecanismos básicos de la desnutrición en cáncer son: un bajo aporte de nutrientes y energía, alteraciones tanto en la función gastrointestinal como en la absorción de nutrientes, alteración en el metabolismo de los nutrientes e incremento de los requerimientos nutrimentales. Es por ello que 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. Por ejemplo 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 (7, 11,14).

Por otra parte la caquexia cancerosa es un conjunto de síntomas caracterizado por una pérdida grave y continua del peso corporal, masa muscular y masa grasa, así mismo hay presencia de debilidad, sensación de saciedad precoz, anorexia, alteraciones hidroelectrolíticas, deficiencia del sistema inmunológico, deficiencia de vitaminas, edema y anemia. Todos estos síntomas llevan a que el paciente desarrolle un estado grave de desnutrición. Debido a la caquexia el paciente puede presentar alteraciones psicológicas que pueden provocar también

una importante alteración en el estado nutrición, las cuales incluyen: depresión, ansiedad y 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 nutrientes. 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).

C. 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).

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 caquéctico 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)

A. 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) *Impedanciometría*: 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. SOPORTE 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 se recomienda cubrir los requerimientos nutrimentales de cada paciente y un apoyo para cubrir estas necesidades 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 endovenosa: 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 ENDOVENOSA EN PACIENTES CON CÁNCER

La nutrición endovenosa ofrece la posibilidad de aumentar o asegurar la ingestión de nutrimentos 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.

A. INDICACIONES Y METAS TERAPEUTICAS

Las indicaciones para nutrición endovenosa 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 con 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 nutrición endovenosa debería iniciarse de manera pronta. (36)

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

Las metas terapéuticas de la nutrición endovenosa 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 endovenosa 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 Y SUS FUNCIONES

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).

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 (40-42).

- 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. ESTUDIOS PREVIOS

El cáncer es una enfermedad catabólica, es decir que por la propia enfermedad y debido 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).

Decker-Baumann C *et. al*, en 1999 (46) 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. En el 2006 Gómez-Candela C, *et. al* (48) estudiaron los efectos sobre el estado de nutrición, suplementando con glutamina parenteral (0.4gr/kg de peso) a pacientes con trasplante de médula ósea, encontrando que la suplementación con glutamina mejoró el estado de nutrición y la capacidad de ingestión por vía oral. Algara C *et. al* en 2007 (49), realizaron un estudio piloto suplementando con 30gr de glutamina oral al día durante 15 días a pacientes con cáncer de pulmón que recibieron quimioterapia y radioterapia concomitante, encontrando que se redujeron de manera significativa 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.

En 2010 Mondello S *et. al* (51), 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 neopterina y la cuenta de linfocitos, aumentando la función celular inmunitaria. En este mismo año Cetinbas F *et. al* (52), analizaron 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 caracterizada 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 9.5 millones de defunciones en 2018. En México el cáncer ocupa la tercera causa de muerte, registrándose 70,445 casos de defunciones durante el 2010 por esta causa.

Entre las consecuencias del cáncer esta la afectación del estado de nutrición, esta puede deberse a las alteraciones en la absorción de nutrimentos y en el funcionamiento de los órganos digestivos. Durante la enfermedad del cáncer hasta un 80% de los pacientes que la padecen llegan a presentar desnutrición desde leve hasta grave, incrementando la morbimortalidad y con menor tolerancia al tratamiento antineoplásico.

El cáncer es considerada una enfermedad catabólica por lo que por sí misma aumenta la tasa metabólica de los pacientes, aunado a ello los tratamientos antineoplásicos producen un amentado estrés metabólico elevando por tanto los requerimientos nutrimentales del paciente. Ambas situaciones provocan en el paciente un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, generando que haya una disminución en las reservas de algunos nutrimentos esenciales, un balance negativo de nitrógeno, inmunosupresión, incremento en la presencia de infección y complicaciones debido a la enfermedad y el tratamiento, entre otros.

El manejo nutricional en los pacientes con cáncer sometidos a cirugía 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.

La desnutrición tiene una relación directa en la aparición de complicaciones, comprometiendo el sistema inmunológico y afectando la respuesta inflamatoria. Todo ello

conlleva a que se alteren procesos de regeneración de tejidos, síntesis proteica, además de que exista mayor peligro de presentar infecciones.

La glutamina al ser considerado un aminoácido con funciones inmunomoduladoras, es la principal fuente de energía de las células epiteliales. En condiciones de catabolismo como el cáncer o la cirugía, las demandas de este aminoácido aumentan, por lo que su suplementación es de suma importancia ya que ayuda a regenerar la función de los linfocitos y el metabolismo proteico en estos pacientes. Este aminoácido tiene un papel importante en la protección y restauración del tubo digestivo, lo que ayuda a una mejor interacción de nutrientes y del sistema inmunitario, sobre todo en pacientes que reciben nutrición endovenosa.

Es por ello que se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuál es la evolución de los parámetros bioquímicos y clínicos en pacientes con neoplasias digestivas sometidos a cirugía con soporte nutricional endovenoso suplementado con glutamina?

3. JUSTIFICACIÓN

La nutrición tiene un papel muy importante en el paciente con cáncer y en el paciente quirúrgico 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.

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. Debido a la localización del tumor los pacientes con neoplasias digestivas son los que presentan mayor deterioro del estado de nutrición. Por otra parte los procedimientos quirúrgicos y presencia de desnutrición llevan al paciente a un estado de inmunosupresión, hay mayor susceptibilidad a infecciones y aumenta la demanda metabólica. Los pacientes sometidos a cirugía con neoplasias del tracto gastrointestinal son un grupo de estudio, debido a las condiciones que se encuentran es muy fácil que lleguen a presentar complicaciones.

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.

4. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los pacientes con soporte nutricio endovenoso suplementado con glutamina tendrán mejor evolución bioquímica y clínica que aquellos pacientes sin suplementación.

HIPÓTESIS ALTERNA

Los pacientes con neoplasia digestiva suplementados con glutamina endovenosa tendrán mejor respuesta al tratamiento, tolerando la vía oral en menor tiempo y con menor estancia hospitalaria.

HIPÓTESIS NULA

No existe diferencia en la evolución bioquímica entre los pacientes con neoplasia digestiva suplementados con glutamina endovenosa y los no suplementados.

5. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Analizar la evolución bioquímica y clínica de los pacientes con neoplasias digestivas sometidos cirugía con soporte nutricio endovenoso.

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 antropométricos, bioquímicos, clínicos y dietéticos.
- Valorar si la suplementación de glutamina endovenosa tiene efecto sobre marcadores bioquímicos.
- Valorar si la suplementación de glutamina endovenosa tiene efecto sobre marcadores proteicos.
- Valorar si la suplementación de glutamina endovenosa tiene efecto sobre marcadores hemáticos.
- Valorar si la suplementación de glutamina endovenosa tiene efecto sobre marcadores celulares.
- Determinar el efecto de la suplementación de glutamina endovenosa sobre la funcionalidad gastrointestinal.
- Validar un cuestionario de función gastrointestinal.

6. DISEÑO METODOLÓGICO

6.1 Diseño de estudio

Tipo de estudio: Prospectivo, longitudinal, de intervención.

6.2 Universo y muestra

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: Pacientes reclutados en el periodo de enero 2018 a diciembre 2019

6.3 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Inclusión:

- Hombres y mujeres mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico primario de alguna de las siguientes neoplasias digestivas (esófago, gástrico, colon, recto, hígado o páncreas)
- Pacientes derechohabientes del Centro Oncológico Estatal ISSEMyM.
- Pacientes que cumplan con los criterios de cirugía como tratamiento.
- Pacientes con indicación de nutrición endovenosa total.
- Pacientes que se encuentren hospitalizados durante el tratamiento.
- Pacientes con indicación de nutrición endovenosa por un mínimo de 7 días.
- Pacientes que firmen el consentimiento informado.

Exclusión:

- Pacientes con indicación de nutrición endovenosa parcial.
- Pacientes que no cumplan los requisitos para indicación de nutrición endovenosa total.
- Pacientes con diagnóstico secundario de alguna neoplasia digestiva.
- Pacientes que estén bajo otro tratamiento coadyuvante.
- Pacientes con insuficiencia renal crónica.
- Pacientes con enfermedades hepáticas.
- Pacientes con caquexia.

Eliminación:

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

6.4 Variables

Variables dependientes:

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

Variables independientes

- Suplementación de glutamina endovenosa
- Apoyo nutricio endovenoso 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 nutrientes,	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 endovenosa	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	Media, t-Student muestras relacionadas, t-Student muestras independientes ANOVA
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	Media, t-Student muestras relacionadas, t-Student muestras independientes ANOVA
Linfocitos	Glóbulos blancos de menor tamaño, encargados de la producción de anticuerpos y	Muestra sanguínea por venopunción.	Cuantitativa Continua	Concentraciones plasmáticas en sangre medida mil/mm ³ .	Media, t-Student muestras relacionadas, t-Student muestras

	destrucción de células ajenas al cuerpo.				independientes ANOVA
Neutrófilos	Glóbulos Blancos encargados de fagocitar sustancias extrañas del cuerpo.	Muestra sanguínea por venopunción.	Cuantitativa Continua	Concentraciones plasmáticas en sangre medida mil/mm ³ .	Media, T-Student muestras relacionadas, T-Student muestras independientes ANOVA
Monocitos	Células 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 ³ .	Media, t-Student muestras relacionadas, t-Student muestras independientes ANOVA
Eosinófilos	Glóbulos blancos y uno de los componentes del sistema inmune encargados de combatir principalmente las infecciones parasitarias .	Muestra sanguínea por venopunción.	Cuantitativa Continua	Concentraciones plasmáticas en sangre medida mil/mm ³ .	Media, t-Student muestras relacionadas, t-Student muestras independientes ANOVA
Basófilos	Glóbulos blancos menos abundantes, tienen una función importante en la respuesta alérgica.	Muestra sanguínea por venopunción.	Cuantitativa Continua	Concentraciones plasmáticas en sangre medida mil/mm ³ .	Media, t-Student muestras relacionadas, t-Student muestras independientes ANOVA
Hemoglobina	Proteína presente en los glóbulos rojos que transporta el oxígeno a los órganos de su cuerpo y los tejidos y transporta el dióxido de	Muestra sanguínea por venopunción.	Cuantitativa Continua	Concentraciones plasmáticas en sangre medida en mg/dL.	Media, t-Student muestras relacionadas, t-Student muestras independientes ANOVA

	carbono de los órganos y tejidos de nuevo a los pulmones.				
Eritrocitos	Glóbulos rojos, son los elementos de mayor cantidad en la sangre, principales portadores de oxígeno a las células y tejidos del cuerpo.	Muestra sanguínea por venopunción.	Cuantitativa Continua		Media, t-Student muestras relacionadas, t-Student muestras independientes ANOVA
Leucocitos	Glóbulos blancos , son un componente importante de la sangre y una pieza clave en el sistema inmunológico del cuerpo.	Muestra sanguínea por venopunción.	Cuantitativa Continua		Media, t-Student muestras relacionadas, t-Student muestras independientes ANOVA
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.	Media, t-Student muestras relacionadas, t-Student muestras independientes ANOVA
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.	Media, t-Student muestras relacionadas, t-Student muestras independientes ANOVA
Creatinina	Compuesto orgánico generado de la degradación de Creatina.	Muestra sanguínea por venopunción.	Cuantitativa Continua	Concentraciones plasmáticas en sangre medida en mg/dL.	Media, t-Student muestras relacionadas, t-Student muestras

					independientes ANOVA
Balance ureico nitrogenado (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.	Media, t-Student muestras relacionadas, t-Student muestras independientes ANOVA
Función gastro-intestinal	Función del aparato digestivo desde la ingestión de alimentos hasta su evacuación	Cuestionario de escala de funcionalidad gastrointestinal	Cualitativa Nominal	1-Disfunción leve 2-Disfunción moderada 3-Disfunción severa	Frecuencia y Chi cuadrada Alpha Cronbach Analisis factorial exploratorio

6.5 Instrumentos

Durante el proyecto se utilizaron los siguientes instrumentos:

- a) Báscula de bioimpedancia eléctrica, Tanita®.
- b) Estadímetro móvil SECA®
- c) Cinta antropométrica metálica TAQ®
- d) Plicómetro Slim-guide®
- e) Reactivos Roche®
- f) Tamizaje de Valoración Global Subjetiva para pacientes oncológicos.
- g) Cuestionario de función gastrointestinal

6.6 Procedimiento

El estudio se llevó a cabo en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM. Se incluyó a todos los pacientes que tuvieran alguna neoplasia digestiva, sometidos a cirugía y se encontraron hospitalizados con indicación de nutrición endovenosa total, que aceptaron ingresar al estudio y cumplieron con todos los criterios de inclusión y exclusión.

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 el estudio, tanto riesgos como 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 a un grupo de estudio; el primero conformado por pacientes con nutrición endovenosa sin glutamina y el segundo por pacientes con nutrición endovenosa suplementados con glutamina.

El estudio constó de tres fases; la fase 1 fue al primer día post-operatorio de la intervención con nutrición endovenosa; se evaluó el estado de nutrición mediante una valoración del estado de nutrición para pacientes oncológicos, la cual incluye datos antropométricos, bioquímicos, clínicos y dietéticos. Posteriormente se aplicó un cuestionario de función gastrointestinal. Se tomó una muestra sanguínea por venopunción para analizar marcadores bioquímicos, hemáticos, celulares y proteicos. La fase 2 se realizó al séptimo día de la intervención con nutrición endovenosa, en la cual se realizaron los mismos procedimientos.

La dosis de suplementación de glutamina endovenosa 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 endovenosa 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 endovenosa.

Las mediciones que se llevaron a cabo tanto en la fase 1 (día 1 post-operatorio) como en la fase 2 (día 7 post-operatorio) fueron:

- a) Antropométricas: el peso y composición corporal será tomado con báscula de bioimpedancia eléctrica, Tanita®. El peso se registrará en kilogramos, masa grasa y

agua en porcentaje, masa muscular y ósea en kilogramos. La estatura será medida con estadímetro móvil SECA® y se registrará en metros. La circunferencia muscular de brazo y de pantorrilla serán medidas con cinta antropométrica metálica TAQ® y se registrará en centímetros. El pliegue cutáneo tricipital se medirá con plicómetro Slim-guide® y se registrará en milímetros.

- b) Bioquímicas: la muestra sanguínea se obtendrá por venopunción y será analizada por el laboratorio del Hospital. Se evaluaron: 1) Marcadores bioquímicos: glucosa, urea, nitrógeno ureico y creatinina. Se registraran en mg/dL. Se utilizaran reactivos Roche® y se analizaran mediante método enzimático. 2) Marcadores proteicos: albúmina, pre-albúmina y proteínas totales. Se registraran en g/dL. Se utilizaran reactivos Roche®, la pre-albúmina se analizará mediante método de inmunofelometría y albúmina por colorimetría. 3) Biometría hemática: linfocitos#, neutrófilos#, monocitos#, eosinofilos#, basófilos#, se registraran en mil/mm³. Se analizaran eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, leucocitos y plaquetas. Se utilizaron reactivos Roche® y se analizaran mediante método de colorimetría.
- c) Valoración postquirúrgica: es un instrumento de investigación que nos permitirá medir: 1) Complicaciones: infecciosas y no infecciosas, 2) Inicio, progreso de la vía oral, 3) Estancia hospitalaria, 4) Cirugía: tipo de procedimiento realizado, duración y complicaciones.

La fase 3 se realizó al crear y validar un cuestionario para medir la función gastrointestinal, con reactivos de síntomas que permiten medir la gravedad de cada uno de ellos.

Validación de una escala de gravedad de sintomatología gastrointestinal: La escala de evaluación de la funcionalidad gastrointestinal es un cuestionario que consta de 48 ítems, englobados en 12 categorías: presencia de náusea, vómito, flatulencia, ruidos gastrointestinales, dolor abdominal, distensión abdominal, molestia en el recto, estreñimiento, frecuencia de evacuaciones, consistencia de las evacuaciones, urgencia de las evacuaciones y dolor al evacuar. El cuestionario tiene una escala de Likert, donde 0 a 5 puntos

representan una función normal, 6 a 11 puntos disfunción leve, 12 a 20 puntos disfunción moderada y 21 o más puntos disfunción severa.

6.7 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 midió el funcionamiento gastrointestinal mediante el Cuestionario de Escala de Funcionalidad Gastrointestinal. (Anexo 4).

Se creó una base de datos en SPSS versión 22.

6.8 Análisis de datos

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 analizaron mediante la prueba T-Student.

El estado de nutrición y la función gastrointestinal se analizó mediante frecuencias y los cambios entre grupos se analizaron por Chi cuadrada.

Para las variables cuantitativas se realizó prueba de normalidad por Kolmogorov-Smirnov. Se utilizaron pruebas paramétricas; t-Student para muestras relacionadas para medir los cambios en las concentraciones de los marcadores bioquímicos, hemáticos, celulares y proteicos dentro de los grupos.

Para analizar la diferencia entre los grupos se utilizó t-Student para muestras independientes. Se utilizó ANOVA para medir las diferencias entre grupos de edad y diagnóstico oncológico. Se utilizó alfa de Cronbach para medir la confiabilidad del cuestionario de función gastrointestinal. Para medir la validez del cuestionario se utilizó Análisis factorial exploratorio, se realizó la prueba de esfericidad de Bartlett para justificar la aplicación del cuestionario y el índice Kaiser Meyer Olkin (KMO) para evaluar la relación entre variables.

6.9 Aspectos éticos

El presente proyecto de investigación fue sometido al Comité de Ética y al Comité del Investigación del Centro Oncológico Estatal ISSEMyM.

Se llevó a cabo de acuerdo a la declaración de Helsinki, enmendada actualmente por la 52^a 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 incluyeron en el estudio (Anexo 5 y 6)

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 se utilizó 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 aseguró que todas las fases de la investigación fueran realizadas con total profesionalismo y que en ningún momento se pusiera 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.

7. RESULTADOS

7.1 Artículo aceptado

7.1.1 Título del artículo

“Effect of parenteral glutamine in patients with gastrointestinal cancer undergoing surgery”

7.1.2 Página frontal del manuscrito

ISSN (electrónico): 1699-5198 - ISSN (papel): 0212-1611 - CODEN NUHOEQ SVR 318



Nutrición Hospitalaria



Trabajo Original

Nutrición artificial

Effect of parenteral glutamine in patients with gastrointestinal cancer undergoing surgery *Efecto de la glutamina parenteral en pacientes con cáncer gastrointestinal sometidos a cirugía*

Yazmin Lizeth Beltrán Cháidez^{1,2}, Diana Yolanda Reyes Barretero^{2,3}, Miriam V. Flores-Merino^{1,2}, Emigdio Jaimes Alpizar³,
Valerie Yselle de Anda Torres⁴ and M.^a Victoria Domínguez García^{1,2}

¹Centro de Investigación en Ciencias Médicas. Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México. ²Facultad de Medicina. Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México. ³Centro Oncológico Estatal ISSEMYM. Toluca, México. ⁴Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma Nacional del México. Ciudad de México, México

Abstract

Background and objective: malnutrition during cancer treatment is common in patients; therefore, nutritional intervention has an important role in cancer prognosis. Total parenteral nutrition is indicated for patients subjected to a major surgery with gastrointestinal complications. Nutritional support could be improved with glutamine (Gln). Therefore, in this work, the effect of parenteral glutamine in patients with gastrointestinal cancer undergoing surgery was studied.

Material and methods: patients were classified into two groups: non-supplemented and supplemented (Gln; 0.4 g/kg/day). Both groups received parenteral nutrition. One and seven days after surgery the nutritional status was evaluated. Hematic cytometry, protein metabolism and biochemical data were analyzed. A questionnaire was also applied to assess gastrointestinal function.

Results: after the intervention, the nutritional status in both groups improved. However, the nutritional condition improved significantly better ($p = 0.008$) in the supplemented group. According to the gastrointestinal function evaluation, the supplemented group changed from severe to mild dysfunction ($p = 0.0001$). The non-supplemented group progressed from moderate to severe dysfunction, but no changes in blood cell markers were observed. The supplemented group improved its concentration of lymphocytes ($p = 0.014$). The plasma albumin concentration did not change in groups, but prealbumin improved significantly ($p = 0.012$) in the group that was supplemented with Gln.

Conclusion: intravenous nutritional support supplemented with glutamine can improve gastrointestinal function, improving the absorption of nutrients, which leads to a better state of nutrition. It also has positive effects on plasma concentration of lymphocytes, monocytes and prealbumin.

Key words:

Glutamine.
Parenteral nutrition.
Gastrointestinal
cancer. Surgery.
Nutritional status.

Resumen

Introducción y objetivo: los pacientes con cáncer desarrollan desnutrición durante el tratamiento antineoplásico, es por ello que el soporte nutricional tiene un rol importante. La nutrición parenteral es el soporte indicado para pacientes que fueron sometidos a cirugía con complicaciones gastrointestinales; este soporte puede ser suplementado con glutamina. Evaluamos el efecto de la glutamina parenteral en pacientes con cáncer gastrointestinal sometidos a cirugía.

Material y métodos: se aleatorizaron los pacientes en dos grupos. Ambos grupos recibieron nutrición parenteral, en un grupo no suplementada y en otro grupo suplementada con glutamina (0.4 g/kg/día). Las medidas se tomaron el día uno y el día siete posteriores a la cirugía; en ambas mediciones se evaluó el estado nutricional, se tomó una muestra sanguínea para analizar parámetros bioquímicos y se aplicó un cuestionario de función gastrointestinal.

Resultados: después de la intervención, el estado nutricional mejoró en ambos grupos, sin embargo, en el grupo suplementado mejoró significativamente ($p = 0.008$). De acuerdo a la función gastrointestinal, el grupo suplementado progresó de disfunción severa a leve ($p = 0.0001$), mientras que el grupo no suplementado progresó de disfunción moderada a severa. En cuanto a los parámetros bioquímicos, no hubo cambios en el grupo no suplementado. En ambos grupos no hubo cambios en las concentraciones plasmáticas de albúmina. En el grupo suplementado mejoraron de manera significativa las concentraciones de linfocitos ($p = 0.014$) y prealbúmina ($p = 0.012$).

Conclusión: el apoyo nutricional endovenoso suplementado con glutamina puede mejorar la función gastrointestinal, mejorando la absorción de nutrientes, lo que conlleva a un mejor estado de nutrición. Asimismo, tiene efectos positivos en las concentraciones plasmáticas de linfocitos y monocitos y prealbúmina.

Palabras clave:

Glutamina. Nutrición
parenteral. Cáncer
gastrointestinal.
Cirugía. Estado
nutricional.

Received: 30/01/2018 • Accepted: 26/06/2018

Beltrán Cháidez YL, Reyes Barretero DY, Flores-Merino MV, Jaimes Alpizar E, de Anda Torres VY, Domínguez García MV. Effect of parenteral glutamine in patients with gastrointestinal cancer undergoing surgery. *Nutr Hosp* 2019;36(1):5-12
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.1816>

Correspondence:

M.^a Victoria Domínguez García. Centro de Investigación en Ciencias Médicas. Universidad Autónoma del Estado de México. Avda. Jesús Carranza, 205. 50200 Toluca, México
e-mail: mvdominguezg@uamex.mx

©Copyright 2019 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

7.1.3 Carta de aceptación

revista.nutricionhospitalaria.net

Nutrición Hospitalaria
<http://www.nutricionhospitalaria.org/>

Autores Asunto: [NH] Decisión del editor/a - Effect of parenteral
Comité de glutamine in patients with gastrointestinal cancer
revisión undergoing surgery
26 08:27

ELIMINAR

El siguiente mensaje se está enviando a nombre de Nutrición Hospitalaria.

Estimado/a autor/a:
Ma Victoria Domínguez García

El Comité Editorial de nuestra revista ha resuelto aceptar su trabajo "Effect of parenteral glutamine in patients with gastrointestinal cancer undergoing surgery" para su publicación en la revista Nutrición Hospitalaria.

Antes de que el artículo sea publicado, deberá abonar la cantidad establecida según aparece en las normas de publicación de la revista. Para el pago rogamos contacte con nutricion@grupoaran.com

También es imprescindible antes de su publicación una exhaustiva revisión del idioma.

Muchas gracias por su colaboración y reciba un cordial saludo.

Miguel A. Martínez Olmos
C. H. U. de Santiago (Santiago de Compostela)
miguel.angel.martinez.olmos@sergas.es

Revisor/a B:
Considero satisfactorios los cambios realizados en el artículo tras la revisión inicial y recomiendo su publicación.

Nutrición Hospitalaria
<http://www.nutricionhospitalaria.org/>

7.2 Artículo enviado

7.2.1 Título del artículo

“Construcción y validación de un cuestionario para medir función gastrointestinal en adultos”

7.2.2 Carta de envío

From: em.gastrohepato.0.67fd56.1ec9ae5b@editorialmanager.com
<em.gastrohepato.0.67fd56.1ec9ae5b@editorialmanager.com> on behalf of
Gastroenterología y Hepatología <em@editorialmanager.com>
Sent: Tuesday, December 17, 2019 12:52:11 AM
To: Maria Victoria Dominguez Garcia <mvdominguezg@uaemex.mx>
Subject: GASTROHEPATO-D-19-00362: código de referencia de su artículo / Your
Submission Ref. No.

Estimado/a Dra. en C Domínguez García:

Le confirmamos que se ha iniciado el proceso de revisión de su artículo "Construcción y validación de un cuestionario para medir función gastrointestinal Construction and validation of a questionnaire to measure gastrointestinal function in adults" (ref. GASTROHEPATO-D-19-00362), enviado a Gastroenterología y Hepatología para su posible publicación.

Muchas gracias por el interés mostrado por nuestra revista.

Reciba un cordial saludo,

Silvia Panadés
Journal Manager
Gastroenterología y Hepatología

Si tiene alguna duda sobre el uso del programa, póngase en contacto con el departamento

de Ayuda-EES por teléfono (932 406 176) o correo electrónico (ayuda-ees@elsevier.com).

Dear Dra. en C Domínguez García,

Your submission "Construcción y validación de un cuestionario para medir función gastrointestinal
Construction and validation of a questionnaire to measure gastrointestinal function in adults" has been assigned manuscript number GASTROHEPATO-D-19-00362.

Thank you for your interest in our journal.

Yours sincerely.

Silvia Panadés
Journal Manager
Gastroenterología y Hepatología

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EM via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/gastrohepato/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions

8. RESULTADOS ADICIONALES

Efecto de la glutamina en el paciente críticamente enfermo Artículo de revisión

Resumen

La glutamina es un aminoácido no esencial y el más abundante en el organismo, transporta nitrógeno a los órganos, es sustrato de los enterocitos, reduce la translocación bacteriana. Las concentraciones bajas de este aminoácido se asocian con una menor síntesis proteica, inmunosupresión y cambios morfológicos intestinales. La glutamina puede suplementarse cuando hay desnutrición, inmunosupresión o disminución intracelular y extracelular. La suplementación de este aminoácido en pacientes críticamente enfermos

Introducción:

La glutamina (Gln) es el aminoácido más abundante en el organismo; comprende alrededor del 50% del conjunto de aminoácidos libres en todo el cuerpo. Un 75% de este aminoácido se encuentra en músculo esquelético y el resto en hígado.(1)(2)(3) La Gln es considerado un aminoácido no esencial, sin embargo puede ser considerado semi-esencial en ciertas situaciones clínicas. (4)

La Gln tiene funciones importantes dentro del organismo, entre ellas el transporte de nitrógeno (N) entre órganos, funciona como donador de N para nucleótidos, es el sustrato clave para la producción de amoniaco a nivel renal. Es el principal sustrato de los enterocitos, puede reducir la translocación bacteriana a través de la pared intestinal. (5)Tiene funciones reguladoras en el organismo en células, linfocitos y monocitos, entre ellas, es un precursor de purinas, pirimidinas y de glutatión. (6)

Las concentraciones plasmáticas de este aminoácido disminuyen en enfermedades con alto estrés metabólico, en pacientes postquirúrgicos, sepsis, múltiple trauma, enfermedades inflamatorias o en cáncer. (2)(7)(4) Esto se asocia a la presencia de un desbalance de

nitrógeno, menor síntesis proteica, inmunosupresión, cambios morfológicos intestinales. (8)
En estas situaciones es necesario el aporte de este aminoácido a través del soporte nutricional.

Metabolismo de la glutamina:

La estructura química de este aminoácido está formada por un grupo carboxilo, un grupo amino libre, un átomo de hidrógeno y una cadena lateral con un grupo amino, teniendo en total dos átomos de nitrógeno.

La glutaminasa es la enzima encargada de liberar el amino del grupo amida; es activada por el fosfato catalizando la hidrólisis de la glutamina produciendo glutamato, energía, síntesis de nucleótidos y amonio.(9)(10) Existen dos isoformas de la glutaminasa: 1) hepática, modula el pH del amonio, determina el flujo a través del ciclo de la urea, participa en la gluconeogénesis; 2) renal, tiene función en la eliminación de amoniaco. (11)(12). Desde la perspectiva metabólica el metabolismo de la Gln sigue dos caminos funcionales: en el primero, el nitrógeno de la amida de la Gln se utiliza como apoyo en la síntesis de purinas, pirimidinas y amino azucres. En el segundo, la cadena de carbono y el grupo amino de la glutamina entra en vías que conducen a la síntesis de otros aminoácidos especialmente prolina, ornitina, alanina y arginina. (11)

La glutamato deshidrogenasa es la enzima que se encarga de desaminar al glutamato y formar a-cetoglutarato y de esta manera entrar al ciclo del ácido tricarboxílico.(13) De allí que la glutamina participe en varios procesos bioquímicos: 1) es la fuente principal de energía donando cadenas hidrocarbonadas en músculo, linfocitos, riñón y enterocitos, 2) forma parte del ciclo de la urea, 3) es el sustrato principal en la gluconeogénesis, 4) modula el pH del amonio y la generación de amonio permite sintetizar otros aminoácidos a través de reacciones de transaminación en músculo, hígado e intestino.(14)

La afluencia que existe entre la Gln y los órganos se relacionan directamente con el estado fisiológico y clínico de una persona. En situaciones normales la Gln se sintetiza en mayor proporción en el músculo estriado para ser captada por el tejido linfóide y mucosa intestinal, y en menor proporción en hígado. (15)

¿Cuándo se indica la suplementación con glutamina?

Como se mencionó anteriormente hay situaciones clínicas y bioquímicas en las que la Gln se convierte en un aminoácido condicionalmente esencial. La terapia de suplementación de la Gln se indica por lo general: 1) en caso de desnutrición, la cual puede ser diagnosticada por parámetros antropométricos como peso, índice de masa corporal, porcentaje de pérdida de peso, entre otros, o bien por concentraciones plasmáticas de albúmina y pre-albúmina, pérdida excesiva de nitrógeno; 2) la presencia de inmunosupresión es una señal directa de concentraciones depletadas de Gln; 3) cuando hay una disminución en la masa de las células corporales en conjunto con la disminución de agua tanto intracelular como extracelular; 4) en ciertas situaciones clínicas como se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Situaciones en las que podría indicarse la suplementación con glutamina

Bioquímicas

- Bajas concentraciones de albúmina y prealbúmina
- Pérdida excesiva de nitrógeno
- Inmunosupresión
- Disminución en la masa de las células corporales
- Disminución intracelular y extracelular

Clínicas

- *Enfermedades catabólicas graves*
Pacientes quemados, en trauma, cirugías mayores, sepsis, trasplante de médula ósea.
- *Disfunción intestinal*
Enteritis infecciosa, enterocolitis necrotizante, síndrome de intestino corto, enfermedad inflamatoria intestinal, mucosa intestinal dañada por efectos de la quimioterapia o radioterapia.
- *Síndromes de inmunodeficiencia*
Disfunción del sistema inmunitario asociada a una enfermedad crítica o por trasplante de médula ósea
- *Pacientes con enfermedades malignas avanzadas*
Cáncer-caquexia.

Funciones de la glutamina

La Gln es liberada por el músculo y pulmón, actúa como transportador de nitrógeno a las células del intestino, riñón y células inmunes. La Gln es el principal combustible para los

enterocitos y es un donador de nucleótidos en la proliferación de células. Como se ha analizado, en el paciente críticamente enfermo, en situaciones de elevado estrés metabólico se incrementa el consumo de Gln por parte de órganos esplénicos, lo que lleva a una disminución de las concentraciones plasmáticas a pesar de haber un aumento de la liberación de tejidos periféricos. (16)(17)

a) Función intestinal

La suplementación con Gln en el intestino aumenta el recuento de linfocitos, mejora la respuesta de los linfocitos T en pacientes quirúrgicos y mejora la función de las células inmunes intestinales.(18) La atrofia de la mucosa intestinal conlleva a síndrome de malabsorción e incrementa la permeabilidad intestinal, concentraciones bajas de glutamina se asocian también al aumento de esta permeabilidad, aumentando probabilidad de presentar translocación bacteriana la cual podría estar relacionada con la respuesta inflamatoria sistémica y a falla orgánica múltiple en los pacientes críticamente enfermos.(16)(19)(20) Estudios muestran que pacientes críticamente enfermos con permeabilidad intestinal y con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que recibieron suplementación con glutamina disminuyeron la presencia de infecciones nosocomiales. (21) Por otra parte la suplementación de Gln en pacientes que han sido sometidos a una resección intestinal, promueve la adaptación del intestino.(22)

b) Precursor de glutatión (GSH)

Es sabido que en los pacientes críticamente enfermos hay un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno y de especies reactivas de nitrógeno-oxígeno junto con óxido nítrico, que tienen la capacidad de dañar a proteínas, ácidos nucleicos, polisacáridos y ácidos grasos; sin embargo también existe un sistema endógeno que contrarresta el daño producido por estas especies y protege a los tejidos de estas lesiones, algunos de los componentes de este sistema son las vitaminas A, C, E, glutatión (GSH) y enzimas como la glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa.(23)(24)

La Gln es considerado precursor del glutatión; normalmente se encuentra en concentraciones elevadas en las células y es un neutralizador endógeno de especies reactivas de oxígeno. Cuando concentraciones de glutamina están depletadas se asocia a una disminución de los niveles intracelulares de glutatión.(25)

En el paciente críticamente enfermo hay una producción constante de especies reactivas a oxígeno, las cuales deben ser neutralizadas para evitar estrés oxidativo. Como se mencionó anteriormente la GSH es uno de los antioxidantes endógenos más importantes que ayuda a minimizar el daño ocasionado. La GSH es un derivado de la Gln, por tanto está directamente relacionado que al estar disminuidas las concentraciones de Gln, la producción de GSH será menor, por esta razón se necesita la suplementación exógena de Gln.(26)(27)

c) Enfermedad crítica

Existen numerosos ensayos clínicos donde se trata de mostrar las funciones de la Gln en pacientes críticamente enfermos. En la tabla 2 se muestran algunas de las funciones clínicas de la Gln en estos pacientes.

Conclusiones

La Gln al ser el aminoácido más abundante en el cuerpo cumple importantes funciones en el organismo, sin embargo en pacientes críticamente enfermos las concentraciones de este aminoácido se encuentran depletadas, por lo que es necesario la suplementación ya sea por vía enteral o endovenosa para poder cumplir con sus funciones. Entre los roles de la Gln por los cuales se le considera de gran importancia es que es un precursor proteico de purinas y pirimidinas; es el principal substrato de enterocitos, disminuyendo complicaciones intestinales y mejorando la adaptación del intestino; tiene una función primordial en neutralizar el daño por especies reactivas de oxígeno, al ser un precursor del GSH el cual es un antioxidante endógeno. En enfermedad crítica, mejora la respuesta de linfocitos y de linfocitos T, hay menor presencia de infecciones, menor estancia hospitalaria, evita complicaciones gastrointestinales.

Tabla 2. Función de la glutamina en el paciente críticamente enfermo

Autor	Población de estudio	Intervención	Resultados	Conclusiones
Heyland D, <i>et. al</i> (28)	Adultos en UCI que presentaran falla multiorgánica	Glutamina parenteral (0.35gr por Kg de peso) / Placebo	A los 28 días y a los 6 meses aumento la mortalidad en los pacientes que recibieron glutamina en comparación de quienes no la recibieron.	La ausencia de glutamina se asoció con un incremento en la mortalidad de los pacientes críticamente enfermos con falla multiorgánica.
Jones C, <i>et. al</i> (29)	Adultos en UCI con desnutrición o riesgo de presentarla.	NE vía nasogástrica, PROTINA MP (fórmula polimérica suplementada con Gln)	No hubo diferencia en la mortalidad. Hubo una reducción significativa en el tiempo de estancia en la UCI implicando menos costo y mayor beneficio al hospital.	Los pacientes que recibieron glutamina vía enteral tuvieron menor tiempo de estancia hospitalaria y menor costo para el hospital.
Griffiths RD, <i>et. al</i> (30)	Adultos en UCI sin riesgo de falla orgánica múltiple.	NPT con Gln Vs. nutrición parenteral todo en uno, isonitrogenada.	Quienes no recibieron glutamina presentaron mayor estancia hospitalaria, aumentando el costo; presentaron mayor tasa de mortalidad a los 6 meses.	La suplementación con glutamina incrementa la supervivencia a 6 meses y disminuye el costo hospitalario.
Decker-Baumann C, <i>et. al</i> (31)	Pacientes con cáncer colorrectal metastasico que reciben quimioterapia con 5-FU/CF.	NPT suplementada con Gln (0.4gr/kg de peso) Vs. NPT durante 5 días	El grupo con Gln presentó una reducción en la presencia de mucositis y de ulceración en mucosa gástrica y duodenal.	La suplementación con Gln puede proteger el daño de la mucosa gastrointestinal causada por la quimioterapia con 5-FU/CF.
Lin MT, <i>et. a</i> (32)	Pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor.	NPT suplementada con Gln (0.417gr/kg de peso) Vs. NPT durante 6 días	El grupo con Gln presentó un mejor balance nitrogenado a los 5 días del postoperatorio, aumento en las células CD4 y de linfocitos T.	La Gln puede mejorar la respuesta inmune.
Neri A, <i>et. al</i> (33)	Pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor por cáncer.	NPT suplementada con Gln (0.3gr/kg de peso) Vs. NPT durante 7 días	El grupo con Gln presentaron mejor balance nitrogenado y menor estancia hospitalaria.	La suplementación con Gln tiene efectos positivos en la recuperación del postoperatorio.
Qiu Y, <i>et. al</i> (34)	Pacientes con enfermedad hepática en etapa final o con cáncer de hígado sometidos a trasplante de hígado.	Dieta por vía oral más soporte nutricional vs. NPT vs. NPT suplementada con Gln por 7 días	En el grupo con NPT incrementó el índice pronóstico nutricional y las concentraciones de prealbúmina; el grupo con Gln mejoró la respuesta hepática y menor estancia hospitalaria.	En trasplante de hígado, la NPT mejora el metabolismo proteico y estado de nutrición; la suplementación con Gln mejora la función sintética de hígado.

Karel WE, <i>et. al</i> (5)	Pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal	NPT vs. NPT suplementada con Gln por 8 a 10 días	No hubo diferencia en las concentraciones plasmáticas de glutamina, permeabilidad intestinal, entre grupos.	La suplementación con gln no tuvo resultados en incrementar la barrera intestinal.
Conejero R, <i>et. al</i> (35)	Pacientes en UCI	NE vs. NE+ 30gr de Gln.	El grupo con Gln presentó menos infecciones.	La nutrición enteral suplementada con Gln puede disminuir infecciones nosocomiales en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
Houdik AP, <i>et. al</i> (36)	Pacientes con múltiple trauma	NE Vs. NE + gln por 5 días	Los pacientes sin suplementación presentaron más casos de bacteremia y sepsis en comparación con los suplementados	Hay menor frecuencia de bacteremia, sepsis y neumonía en pacientes con trauma múltiple y que reciben suplementación con gln.
Dechelotte P, <i>et. al</i> (37)	Pacientes con múltiple trauma, pancreatitis o cirugía complicada.	NPT vs. NPT + Gln (0.5g/kg de peso) por 5 días	Los pacientes suplementados se asociaron a una menor tasa de incidencia de neumonía y menos presencia de hiperglucemias.	La suplementación con Gln está asociada a una tasa menor de complicaciones infecciosas y mejor tolerancia metabólica.
Berg A, <i>et. al</i> (38)	Pacientes con traumatismo craneal grave	Periodo de 24 horas de tratamiento (Solución salina + 0.34g/kg de peso de Gln) y periodo de 24 horas de placebo en orden aleatorio.	La infusión de glutamina aumento un 30% de las concentraciones plasmáticas de glutamina, pero no de glutamato	La Gln intravenosa en dosis clínicamente relevantes no afecta el glutamato cerebral.
Grau T, <i>et. al</i> (21)	Pacientes en terapia intensiva	NPT vs. NPT + (0.5g/kg de peso) de 5 a 9 días.	La media de glucemia en el grupo suplementado fue de 149 ± 46 mg/dL, mientras en el grupo control fue de 155 ± 51 mg/dL	La NPT suplementada con Gln se asoció a una tasa de menor de complicaciones infecciones a un mejor control glicémico en pacientes en terapia intensiva.
Chattopadhyay S, <i>et. al</i> (39)	Pacientes con tumores en cabeza y cuello que reciben radioterapia	Glutamina oral 10g Vs. nada	El grupo que recibió suplementación presentó menor grado de mucositis y la duración de esta fue menor.	La Gln retrasa la mucositis oral además de reducir la frecuencia y duración de la mucositis grado 3 y 4.
Concepcion F, <i>et. al</i> (40)	Pacientes sometidos a cirugía en unidad de cuidados intensivos	NPT standard vs. NPT + Gln 0.5 g/kg	La suplementación con Gln se asoció a una disminución de las infecciones nosocomiales, de sangre, neumonías e infecciones atribuidas a staphylococcus, hongos y bacterias gram negativas en pacientes sin cirugía pancreática.	La suplementación con Gln disminuye la tasa de infecciones en pacientes sometidos a cirugía cardiaca, vascular o de colon en la unidad de cuidados intensivos.

Referencias bibliográficas

1. Klimberg VS, McClellan JL. Glutamine, cancer, and its therapy. *Am J Surg*. 1996;172(5):418–24.
2. Bergström J, Fürst P, Noree L-O, Vinnars E. Intracellular free amino acids in muscle tissue of patients with chronic uraemia: effect of peritoneal dialysis and infusion of essential amino acids. *Clin Sci Mol Med* [Internet]. 1978;54:51–60. Available from: <http://www.clinsci.org/content/ppclinsci/54/1/51.full.pdf>
3. Windemüller H, Spaeth A. Respiratory fuels and nitrogen metabolism in vivo in small intestine of fed rats. *J Biol Chem* [Internet]. 1980;255(1):107–12. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Respiratory+Fuels+and+Nitrogen+Metabolism+in+Vivo+in+Small+Intestine+of+Fed+Rats#1>
4. García-De-Lorenzo A, Zarazaga A, García-Luna PP, Gonzalez-Huix F, López-Martínez J, Miján A, et al. Clinical evidence for enteral nutritional support with glutamine: A systematic review. *Nutrition*. 2003;19(9):805–11.
5. Acker BAC Van, Hameeteman W, Hulsew KWE, Hulst RRWJ Van Der, Vainas T, Arends J, et al. Does glutamine-enriched parenteral nutrition really affect intestinal morphology and gut permeability ? 2004;1217–25.
6. 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(3):217–21.
7. Vinnars E, Bergström J, Fürst P. Influence of the postoperative state on the intracellular free amino acids in human muscle tissue. *Ann Surg* [Internet]. 1975;182(6):665–71. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1343958&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Nutrition C, Rd SP. The Oxford Glutamine Workshop. 1995;(March 1994):129–30.
9. CHUNG-BOK M-I, VINCENT N, JHALA U, WATFORD M. Rat hepatic glutaminase: identification of the full coding sequence and characterization of a functional promoter. *Biochem J* [Internet]. 1997;324(1):193–200. Available from: <http://www.biochemj.org/content/324/1/193.abstract>
10. Krebs HA. Metabolism of amino-acids. *Biochem J* [Internet]. 1935;29(8):1951–69.

Available from: <http://biochemj.org/lookup/doi/10.1042/bj0291951>

11. Wilmore D, Rombeau J. Glutamine metabolism: Nutritional and clinical significance. *J Nutr* [Internet]. 2001;(1994):2539–42. Available from: http://necpar.com.br/uploads/material/58glutamina_em_cirurgia.pdf
12. D JFM, S GLMM, S LWB, S STMM, S WWMM, S ZSMM, et al. Parenteral glutamine supplementation in combination with enteral nutrition improves intestinal immunity in septic rats. *Nutrition* [Internet]. 2015;31(5):766–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2014.11.021>
13. Canul-medina G, Coop-gamas O, Guevara-guarfias U, Tatiana M, Machado-villarrol L, Montaña-candia M, et al. Glutamina en nutrición clínica. *Art Científico*. 2010;17(4):161–9.
14. Wise DR, Thompson CB. Glutamine addiction: a new therapeutic target in cancer. *Trends Biochem Sci* [Internet]. 2010;35(8):427–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibs.2010.05.003>
15. Newsholme EA, Crabtree B, Ardawi MSM. The role of high rates of glycolysis and glutamine utilization in rapidly dividing cells. *Biosci Rep*. 1985;5(5):393–400.
16. In C. Preparation and Antibacterial Action of some Compounds Structurally Related to Glutamic Acid . Their Application in Microbiological Determination of Small Quantities of Glutamine. 1946;42:485–92.
17. Estívariz CF, Griffith DP, Luo M, Elaina E, Bazargan N, Dave N, et al. *NIH Public Access*. 2011;32(4):389–402.
18. Harrison PM, Gerstein M. A method to assess compositional bias in biological sequences and its application to prion-like glutamine/asparagine-rich domains in eukaryotic proteomes. *Genome Biol*. 2003;4(6):R40.
19. Kam K, Nicoll R. Excitatory Synaptic Transmission Persists Independently of the Glutamate Glutamine Cycle. *J Neurosci* [Internet]. 2007;27(34):9192–200. Available from: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.1198-07.2007>
20. Ding LA, Li JS. Effects of glutamine on intestinal permeability and bacterial translocation in TPN-rats with endotoxemia. *World J Gastroenterol*. 2003;9(6):1327–32.
21. Study M, Bonet A, Grau T, Esteban A, Mesejo A, Montejo JC, et al. Effect of a Glutamine-Enriched Enteral Diet on Intestinal Permeability and Infectious Morbidity

at 28 Days in Critically Ill Patients With Systemic Inflammatory Response Syndrome : A Randomized ,. 9007(02).

22. Buchman AL. Glutamine: Commercially essential or conditionally essential? A critical appraisal of the human data. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(1):25–32.
23. Manzanares W, Dhaliwal R, Jiang X, Murch L, Heyland DK. Antioxidant micronutrients in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care [Internet].* 2012;16(2):R66. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc11316>
24. Gutteridge JM, Mitchell J. Redox imbalance in the critically ill. *Br Med Bull.* 1999;55(1):49–75.
25. Chiang CY, Wang J, Xie YF, Zhang S, Hu JW, Dostrovsky JO, et al. Astroglial Glutamate Glutamine Shuttle Is Involved in Central Sensitization of Nociceptive Neurons in Rat Medullary Dorsal Horn. *J Neurosci [Internet].* 2007;27(34):9068–76. Available from: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.2260-07.2007>
26. Heyland DK, Dhaliwal R, Day AG, Muscedere J, Drover J, Suchner U, 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. *Proc Nutr Soc.* 2006;65(3):250–63.
27. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Schoene N, et al. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: Additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):706–13.
28. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med [Internet].* 2013;368(16):1489–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23594003>
29. Jones C, Palmer TE, Griffiths RD. Randomized clinical outcome study of critically ill patients given glutamine-supplemented enteral nutrition. *Nutrition [Internet].* 1999;15(2):108–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9990574>
30. Palmer TEA. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine supplemented parenteral nutrition. *Int J Appl basic Nutr Sci.* 1997;9007(97):295–

- 302.
31. Decker-Baumann C, Buhl K, Frohmüller S, von Herbay a, Dueck M, Schlag PM. Reduction of chemotherapy-induced side-effects by parenteral glutamine supplementation in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 1999;35(2):202–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10448260>
 32. Lin MT, Kung SP, Yeh SL, Lin C, Lin TH, Chen KH, *et. al.* The effect of glutamine – supplemented total parenteral nutrition on nitrogen economy depends on severity of diseases in surgical patients. *Clin Nutr* 2002; 21:213-218
 33. Neri A, Mariani F, Piccolomini A, Testa W, Vuolo G, Di Cosmo L. Glutamine-supplemented total parenteral nutrition in major abdominal surgery. *Nutrition* 2001; 17: 968-969
 34. Qiu Y, Zhu X, Wang W, Xu Q, Ding Y. Nutrition support with glutamine dipeptide in patients undergoing liver transplantation. *Transplantation proceedings* 2009; 41(10): 4232-4237.
 35. Conejero R, Bonet A, Grau T, Esteban A, Mesejo A, Montejo JC *et. al.* Effect of a glutamine – enriched enteral diet on intestinal permeability and infections morbidity at 28 days in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome: a randomized single-blind, prospective multicenter study. *Nutrition* 2002; 18 (9): 716-721
 36. Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J, Wesdorp RI, Weiss JK, Mc Camish MA, *et. al.* Randomized trial of glutamine- enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 1998; 352: 772-776
 37. Dechelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Coeffier M, Heeketsweiler B, *et. al.* L-alanyl- L-glutamine dipeptide –supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: The French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 2006; 34: 598-604
 38. Berg A, Norberg A, Martling CR, Gamrin L, Rooyackers O, Ungerstedt U, Wermerman Y. Intravenous glutamine supplementation to head trauma patients leaves cerebral glutamate concentration unaffected. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1741-1746
 39. Chattopadhyay S, Saha A, Azam M, Mukherjee A, Kumar Sur P. Role of oral

glutamine in alteration and prevention of radiation-induced oral mucositis: A prospective randomized study. *South Asian Journal of Cancer* 2014; 3(1): 8-12

40. Concepción F, Estivariz MD, Daniel P, Griffith R, Menghua L, Elaina E. Efficacy of parenteral nutrition supplemented with glutamine dipeptide to decrease hospital infections in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral*

9. DISCUSIÓN GENERAL

Los pacientes con cáncer que son sometidos a tratamientos antineoplásicos, como la cirugía, son más propensos a desarrollar desnutrición que esta a su vez puede evolucionar a caquexia, así mismo pueden presentarse complicaciones, disminuir la calidad de vida, alteraciones nutricionales, menor acción terapéutica y alteraciones en la función gastrointestinal. En este trabajo de tesis los resultados sugieren que el soporte nutricional en estos pacientes es de suma importancia y cumple un papel fundamental en la evolución del paciente posterior a la cirugía. Así mismo el soporte nutricio endovenoso suplementado con glutamina por un periodo de 7 días demostró que puede mejorar el estado nutricional y la función gastrointestinal en estos pacientes.

Existen distintos marcadores bioquímicos que permiten medir el estado de nutrición de una persona; durante este estudio decidimos utilizar la prealbúmina por el periodo de vida que tiene en plasma que es de 2 días, siendo mucho menor al de la albúmina y a su vez más sensible. (47) Otros investigadores han utilizado esta proteína como marcador del estado de nutrición; Lu *et al.* (53) en su estudio demostró que la nutrición parenteral total (NPT) suplementada con Gln por 7 días incrementa las concentraciones plasmáticas de prealbúmina en el postoperatorio de pacientes con cáncer gastrointestinal. Y en este estudio los pacientes que recibieron la suplementación con Gln incrementaron de manera significativa las concentraciones de prealbúmina, sin embargo las concentraciones de albúmina no cambiaron en ambos grupos.

En cuanto a la FGI se sabe que la integridad de este tracto provee una barrera contra las bacterias y toxinas. En situaciones como cáncer y principalmente posterior a una cirugía la permeabilidad intestinal puede verse incrementada y relacionarse con translocación bacteriana causando complicaciones como sepsis y en el peor de los casos falla multiorgánica. (54) Por ello es muy común que estos pacientes lleguen a presentar disfunción gastrointestinal caracterizada por una disminución de la motilidad intestinal, aumento de las secreciones intestinales, náusea, vómito, distensión abdominal (55).

Es sabido que la Gln tiene un papel importante en mantener la integridad de la mucosa intestinal al ser el principal sustrato de los enterocitos, esta integridad se ve disminuida en pacientes con cáncer (56, 57).

Los resultados de este estudio demostraron que la suplementación con Gln puede mejorar de manera significativa la FGI, esto se vio reflejado en que la mayoría de los pacientes que recibieron Gln mejoraron su función. Sin embargo en el grupo que no recibió Gln después de 7 días su FGI se deterioró, y esto puede deberse a que los pacientes sometidos a cirugía presentan una mayor permeabilidad intestinal y pueden llegar a presentar infecciones bacterianas.

Jun *et al.* en su estudio demostraron que la glutamina parenteral en combinación con nutrición enteral puede mejorar la inmunidad de la mucosa intestinal y puede contribuir en la prevención y en el tratamiento de sepsis, así como en mantener la barrera y FGI (58).

Viendo la importancia y la relación que tiene la FGI con el estado de nutrición y con el desarrollo de infecciones se tuvo la necesidad de estudiar más a fondo este aspecto, construyendo y validando un cuestionario que permitiera medir la FGI mediante una escala de gravedad de síntomas. Actualmente no existen instrumentos o escalas objetivas que nos permitan medir la FGI. Varios investigadores utilizaron cuestionarios subjetivos para medir FGI mediante la ausencia o presencia de síntomas, de los que sobresalieron los siguientes: borborigmo, exceso de gases, inflamación, dolor abdominal, diarrea, número, consistencia de las evacuaciones, flatulencia, ruidos estomacales, náusea, vómito, regurgitación, estreñimiento, problemas al evacuar, hinchazón, ruidos GI y pérdida de apetito (59-62).

Este cuestionario al medir tanto síntomas de la FGI, como del ritmo intestinal, mediante 9 reactivos permite con sus niveles de confiabilidad y validez valorar adecuadamente la FGI. Siendo así una herramienta útil que permita identificar y dar tratamiento oportuno a síntomas que puedan alterar el estado de nutrición.

En cuanto a las concentraciones plasmáticas de linfocitos, este estudio demostró que la Gln parenteral puede mejorar de manera significativa sus concentraciones al igual que las concentraciones de monocitos, sin embargo en las concentraciones de neutrófilos no hubo

cambios. Investigadores en sus estudios demostró que la Gln puede incrementar de manera significativa la proliferación de linfocitos (63-65).

10. CONCLUSIONES GENERALES

La glutamina es considerado un aminoácido importante y esencial en pacientes con cáncer especialmente en situaciones críticas como cirugía o disfunción gastrointestinal. Ya que puede mejorar la función gastrointestinal disminuyendo síntomas como diarrea, urgencia al evacuar, dolor y distensión abdominal.

Al contar con un cuestionario validado para población adulta con niveles de confiabilidad y validez aceptables permitirá medir y valorar de manera más objetiva aquellos síntomas que puedan poner en riesgo el estado de nutrición de los pacientes, para de esta manera poder tratarlos de manera oportuna y evitar complicaciones.

Cuando la función gastrointestinal mejora, a su vez la absorción de nutrimentos se mejora y por ende el estado de nutrición mejora. Esto se demostró a través del incremento de las concentraciones de prealbúmina, que es un marcador sensible para medie cambios en el consumo de energía. Así mismo la Gln tiene un efecto positivo en las concentraciones de linfocitos y monocitos. Sin embargo es oportuno seguir estudiando más en esta área.

11. BIBLIO-HEMEROGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Globocan 2018: Estimated Cancer Incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. International Agency for Research on Cancer 2018.
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] (2019) World Cancer day 2014. Recuperado el 16 de noviembre de 2019, 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 02 de febrero de 2018] disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2018/cancer2018_nal.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, Hervás 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-Rabaneda 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. Martin-Villares C, Dominguez Calvo J, Carbajo J, Fernandez-Pello M, Tapia-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. Ingenbleek Y, Young VR. Significance of prealbumin in protein metabolism. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40 (12):1281-1291.
 48. Gómez-Candela C, Castillo R, De Cos I, Iglesias M, Martín 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.
 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. 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.
 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.
 53. 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
 54. 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.
 55. . Martínez -Vázquez de Castro J, Torres LM. Prevalencia del dolor postoperatorio. Alteraciones fisiopatológicas y sus repercusiones. *Rev Soc Esp Dolor* 2000; 7: 465-476.
 56. 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.
 57. Ziegler TR, Bazargan N, Leader LM, Martindale RG. Glutamine and the gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3 (5):355-362.

58. 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.
59. Pasma W, Wils D, Saniez MH, Kardinaal A. Long-term gastrointestinal tolerance of Nutriose® FB in healthy men. *European Journal of Clinical Nutrition* 2006; 60: 1024-1034
60. Stewart ML, Nikhanj SD, Timm DA, Thomas W, Slavin JL. Evaluation of the effect of four fibers on laxation, gastrointestinal tolerance and serum markers in healthy humans. *Ann Nutr Metab* 2010; 56: 91-98
61. Antonio de Luis D, Izaola O, Castro A, Martin M, Torres B, López-Gómez JJ, *et al.* Estudio de tolerancia y aceptación de una formula enteral hiperproteica enriquecida con fibra. *Nutr Hosp* 2015; 31(1): 326-333
62. Gálvez R, Provencio M, Cabo M, Pérez C, Canal J. Prevalencia y severidad de la disfunción intestinal inducida por opiodes. *Aten Primaria* 2014; 46(1): 32-39
63. Ardawi MS. Glutamine and glucose metabolism in human peripheral lymphocytes. *Metabolism* 1988; 37 (1): 99-103.
64. 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.
65. 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