



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
I.S.S.T.E
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

GLUTAMINA ORAL EN LA PREVENCIÓN Y MANEJO DE
MUCOSITIS EN PACIENTES QUE RECIBIERON
TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA INTENSIVA POR
LEUCEMIA AGUDA

150.2008

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. MARÍA GUADALUPE ORTIZ TORRES

ASESOR:

DR. JOSÉ DE DIEGO FLORES CHAPA



MÉXICO D.F JULIO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Registro de tesis: 150.2008

Dr. Mauricio Di Silvio López
Sub director de enseñanza e investigación
C.M.N “20 de noviembre” ISSSTE

Dr. José de Diego Flores Chapa
Profesor titular de Hematología Pediátrica
Y asesor de Tesis
C.M.N “20 de noviembre” ISSSTE

Dra. María Guadalupe Ortiz Torres
Residente de segundo año de Hematología Pediátrica
Tesisista

“El que no tiene miedo tampoco tiene coraje. El hombre valioso es el que tiene miedos pero no se deja amedrentar por ellos.

Inédito

Dedicatoria:

A mi familia, por su apoyo incondicional, a mis maestros por ser mi guía.

ÍNDICE

	página
1. Resumen.....	5
2. Abstrac.....	6
3. Introducción.....	7
4. Antecedentes.....	8
5. Marco Teórico.....	8
a. Definición.....	9
b. Biología y metabolismo de la glutamina.....	9
c. Glutamina y glutation.....	9
d. La glutamina en la dieta normal y su administración suplementaria.....	10
e. Efecto de la glutamina sobre el tracto gastrointestinal.....	10
f. Glutamina y relación con la toxicidad asociada a la Radioterapia.....	11
g. Glutamina en pacientes que recibieron dosis estandar de quimioterapia.....	12
6. Planteamiento del problema.....	13
7. Objetivos.....	13
8. Hipotesis.....	14
9. Justificación.....	14
10. Diseño del estudio.....	14
10 Pacientes y métodos.....	14
11 Criterios de inclusión.....	15
12 Criterios de exclusión.....	15
13 Criterios de eleminación.....	15
14 Diseño del estúdio.....	16
15 Analisis estadístico.....	17
16 Resultados.....	18
17 Discusión.....	27
18 Conclusiones.....	28
19 Bibliografía.....	29
20 Anexos.....	31

RESUMEN

Introducción: La mucositis oral y gastrointestinal es una complicación grave que incrementa la mortalidad en pacientes con quimioterapia intensiva por leucemia aguda.

Objetivo: Evaluar los efectos de glutamina oral, en relación a la prevención de toxicidad por quimioterapia quimioterapia intensiva en paciente con leucemia aguda.

Diseño: estudio experimental con muestreo aleatorizado, comparativo, longitudinal y prospectivo.

Pacientes y métodos: Se aleatorizaron 19 pacientes, con leucemia aguda y quimioterapia intensiva. 8 recibieron glutamina oral (0.65 gr/kg/día) al inicio de quimioterapia y hasta 3 días posteriores a la remisión de la mucositis. 9 pacientes conformaron el grupo control. Se evaluó el desarrollo de mucositis oral y gastrointestinal con la escala internacional de la OMS y del NCI para estadificar la intensidad, además se analizó la duración y complicaciones asociadas entre los grupos. El análisis de datos incluyó medidas de tendencia central, análisis de varianza paramétrico, prueba de Fisher y X^2 . La significancia estadística se estableció en $p < 0.05$

Resultados: La glutamina fue bien tolerada en los pacientes sin efectos adversos. Hubo 14 eventos de mucositis: (75%) en el grupo experimental y (88.8%) en el control. La media de aparición de los síntomas para el grupo experimental fue de 4.5 ± 2.8 días y en grupo control 3.6 ± 1.5 días ($p = 0.39$), El mayor beneficio de la administración de la glutamina fue la disminución de duración de la mucositis 3 ± 2.14 días ($p = 0.018$).

Conclusiones: La administración de glutamina oral es útil en la disminución de la intensidad y duración de la mucositis por quimioterapia aguda mas no en su prevención.

SUMMARY

Background: Oral and gastrointestinal mucositis is a severe consequence of intensive chemotherapy that elevate mortality

Objective: Assess the effect in ministration of oral glutamine, above prevention the toxicity on intensive chemotherapy for patient with acute leukemia

Design: experimental, randomized, comparative and prospective study

Patients and Methods: 19 patients with leukemia diagnosis and intensive chemotherapy were randomized, 8 received an oral supplement (0.65g/kg/d) with glutamine early at chemotherapy beginning and as far 3 days of ending symptoms of mucositis. 9 patients were control group. We assessed appearance and toxicity level of mucositis with WHO's scale and gastrointestinal effects with NCI toxicity scale. Although duration and complication were compare between groups. Statistic analysis were performing with central tendency means, parametric variant analysis, Fisher and X^2 test. Statistic significance were established on $p < 0.05$

Results: Glutamine was well tolerated without adverse effects. Mucositis were present in 14 patients: (75%) in experimental group and 88.8% in control. Mean of symptoms beginning for experimental group were 4.5 ± 2.8 days until 3.6 ± 1.5 in control group. Greater effect for glutamine ministration were time diminished in mucositis duration: mean 3 ± 2.14 days ($p = 0.018$)

Conclusions: Oral supplement with glutamine is benefic for reduce intensity and duration of mucositis post chemotherapy in patients with acute leukemia diagnosis

INTRODUCCION

La mucositis es una complicación frecuente en los pacientes que reciben quimioterapia intensiva o radioterapia por neoplasia hematológica, se define como una reacción inflamatoria a los fármacos quimioterapéuticos o a la radiación ionizante, y se manifiesta preferentemente como eritema, dolor y ulceraciones en la mucosa oral y gastrointestinal. ^(2,3,13)

La frecuencia de mucositis reportada en los diferentes artículos internacionales va desde 87% en régimen de condicionamiento para trasplante de células precursoras hematopoyéticas a 45% en quimioterapia intensiva por neoplasia hematológica. ^(3,6,14,16)

La mucositis oral severa se observa frecuentemente en los pacientes que reciben terapia mieloablative durante el condicionamiento para trasplante de médula ósea, así como en los pacientes que reciben radioterapia por neoplasias orofaríngeas y cuello. La incidencia de mucositis es menor en pacientes que reciben quimioterapia para tumores sólidos. ^(5,3,10)

Las complicaciones orales relacionadas con la quimioterapia y la radioterapia para el cáncer son el resultado de interacciones complejas entre múltiples factores. Los elementos contribuyentes más sobresalientes son: la lesión letal y subletal de los tejidos orales, la atenuación de los sistemas inmunitarios, la interferencia con el proceso normal de curación, el daño en la membrana de las células epiteliales, la ruptura en las cadenas de DNA celular entre otros. Las causas principales pueden atribuirse tanto a la estomatotoxicidad directa como indirecta. Los efectos directos comienzan por la lesión primaria de los tejidos orales. Los indirectos son causados por efectos secundarios como la mielosupresión, la pérdida de células inmunes situadas en los tejidos y la pérdida de elementos salivales de protección. ⁽¹⁴⁾ Se han propuesto varias escalas de valoración clínica para mucositis; sin embargo la de mayor validez y por lo tanto más usada es la propuesta por la Organización Mundial de la Salud (WHO scale for assessment of oral mucositis) va de los rangos 0 al 4, donde 0 es la ausencia de síntomas y 4 es el grado máximo posible de síntomas), esta valoración aunque es subjetiva es una herramienta útil para estimar el daño y establecer el pronóstico de los pacientes afectados.

Los síntomas de la mucositis tienen un fuerte impacto en la calidad de vida del paciente ya que el dolor puede ser tan intenso como para limitar la alimentación y en ocasiones es necesario utilizar agentes narcóticos para mitigar el dolor. Además la cavidad oral es reservorio de múltiples microorganismos potencialmente infecciosos que pueden llegar a condicionar estados de septicemia que ponen en riesgo la vida del paciente, por todo ello es importante establecer protocolos confiables para su prevención y manejo. ^(14,10,12)

ANTECEDENTES

La glutamina es una de las mayores fuentes de energía para la conservación y renovación del epitelio que cubre a todo el tracto gastrointestinal. Estudios previos han reportado disminución de la toxicidad oral y gastrointestinal post radioterapia y quimioterapia al dar suplementos orales o intravenosos con glutamina, estos estudios se han enfocado sobre todo a protocolos de condicionamiento para trasplante de médula ósea con buenos resultados.

Actualmente el tratamiento de la mucositis por quimioterapia incluye el uso de factores de crecimiento (palifermin, Molgamostrim), antisépticos tópicos (clorhexidina, benzidamina), agentes físicos (crioterapia, lasser) entre otros. Sin embargo la mayoría no están disponibles en nuestro medio por su alto costo, además ninguno de estos agentes ha demostrado tener un alto grado de eficacia para la prevención de la misma.

MARCO TEORICO

La Glutamina es un aminoácido no esencial ampliamente distribuido a través del organismo, puede comportarse como un aminoácido esencial en ciertas situaciones clínicas, actúa como sustrato en la síntesis de nucleótidos para algunas células en división. Su metabolismo y cinética han sido estudiados en las últimas tres décadas sobre todo en enfermedades en las cuales existe estrés metabólico como son paciente postquirúrgicos, politraumatizados, con sepsis o críticamente enfermos. Además su utilidad se ha extendido a otro tipo de enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino corto, y trasplante de médula ósea en las cuales la acción trófica de la glutamina y el papel en la activación celular (linfocitos, mastocitos y enterocitos) tienen cierto beneficio.

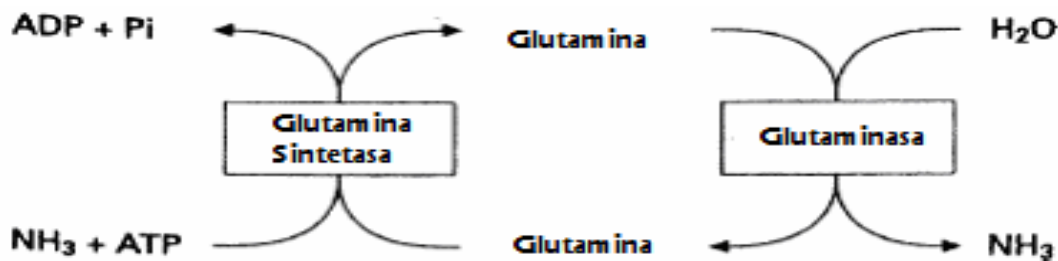
En pacientes con cáncer existe una depleción marcada de glutamina a nivel musculo-esquelético, esto tiene un impacto negativo en la función de tejidos que dependen de adecuadas reservas de glutamina para su funcionamiento por ejemplo las células del epitelio intestinal y los linfocitos. Así el daño a los tejidos condicionado por radiación o quimioterapia parece estar en relación a las bajas reservas tisulares de glutamina. Este hecho justifica el posible rol terapéutico de la glutamina en la prevención de la toxicidad durante el tratamiento para el cáncer.^(1,5,8,10)

DEFINICION

La glutamina es el aminoácido no esencial libre más abundante en plasma, constituye el 60% del total de aminoácidos en el músculo esquelético. Es un aminoácido rico en nitrógeno, contiene dos grupos aminos por molécula, esta característica le confiere su rol como transportador de nitrógeno y provee precursores de nitrógeno para la síntesis de purinas y pirimidinas. La importancia de la glutamina para la homeostasis se vuelve evidente durante los periodos de estrés en que se convierte en un aminoácido esencial.

BIOLOGIA Y METABOLISMO DE LA GLUTAMINA

El metabolismo de la glutamina es regulado por dos enzimas principales: la glutaminasa y la glutamina sintetasa. La glutaminasa hidroliza la glutamina a amonio y glutamato, un proceso central en la conversión del nitrógeno corporal. En las células que se encuentran en rápida división se observa un incremento de la actividad de la glutaminasa. La glutamina sintetasa cataliza la síntesis de glutamina a partir de glutamato y amonio que in vivo ocurre principalmente en músculo esquelético y cerebro.



GLUTAMINA Y GLUTATION

El glutatión es un producto del metabolismo de la glutamina que protege contra el daño oxidativo en los tejidos normales. El intestino es el órgano con mayor producción de glutatión y esta producción se incrementa hasta tres veces con la adición de suplementos de glutamina. La concentración de glutatión en las células tumorales es de 5 a 50 veces más alta que en las células no neoplásicas, niveles altos de glutatión intervienen en la resistencia a la radiación y quimioterapia. En los tejidos normales, la toxicidad de la quimioterapia y radioterapia se magnifica si los depósitos de glutatión se encuentran disminuidos, este efecto puede ser revertido por la administración suplementaria de glutamina.

LA GLUTAMINA EN LA DIETA NORMAL Y SU ADMINISTRACION SUPLEMENTARIA

Una dieta tradicional occidental puede aportar menos de 10 gr de glutamina por día. Sin embargo, durante los periodos de hipercatabolismo o estrés metabólico se requieren entre 20 a 40 gramos para mantener la homeostasis. La seguridad en la administración de suplementos con glutamina a los niveles anteriormente mencionados, se ha demostrado en estudios previos donde se valoró dosis-respuesta a la glutamina en diferentes estado de estrés metabólico, en los cuales no se encontró evidencia de toxicidad por los metabolitos generados con la dosis de 0.3g/k, se observa incremento en la retención de nitrógeno cuando la glutamina se administra a dosis de 0.87gr/k/d.

La concentración sérica de glutamina se incrementa de manera proporcional a la dosis administrada por vía oral con un pico máximo a los 30 - 45 min posterior a su ingestión, con decremento hasta niveles normales por un periodo de 1.5 a 6 hrs, dependiendo de la dosis. La administración de glutamina oral de acuerdo a la dosis, incrementa además las concentraciones de los aminoácidos que se sabe son productos del metabolismo de la glutamina (alanina, citrulina, y arginina).

La glutamina se puede administrar de manera oral o parenteral y el metabolismo es similar en ambos casos, sin embargo la administración enteral tiene mayor efecto protector a nivel gastrointestinal. Los suplementos alimenticios comúnmente utilizados no tienen glutamina de manera rutinaria debido a la inestabilidad de las preparaciones y al costo elevado de la misma, por lo que se utilizan frecuentemente suplementos en polvo de glutamina que son fácil de disolver en bebidas o alimentos, se suele dividir la dosis diaria para incrementar el tiempo de contacto con la mucosa intestinal.

Existen pocas condiciones clínicas en las cuales la glutamina está relativamente contraindicada como son: Hiperamonemia y la encefalopatía hepática. Aunque es una contraindicación relativa si se llega a utilizar se debe disminuir la dosis ya que el catabolismo intestinal de la glutamina es el responsable del 50% del amonio liberado a la vena porta. No hay datos publicados en relación a disminución de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Varios estudios pediátricos en pacientes oncológicos reportan como dosis eficaces 0.35, 0.57, 0.65 gr/k/d, el incremento en las mismas no ha mostrado mayor beneficio terapéutico, además utilizando la glutamina a estas dosis, no se ha reportado ningún efecto adverso

EFFECTO DE LA GLUTAMINA SOBRE EL TRACTO GASTROINTESTINAL

Múltiples investigaciones han sugerido que el incremento en la permeabilidad intestinal en pacientes críticamente enfermos está asociado a una mayor incidencia de bacteriemia por traslocación bacteriana desde el lumen intestinal a la circulación sistémica, esto puede llevar al paciente a complicaciones severas como sepsis y falla orgánica múltiple. Esto ha llevado a estudiar el papel protector de la glutamina en el tracto gastrointestinal.

Los resultados obtenidos de la evaluación de los efectos de la glutamina en la permeabilidad intestinal han sido variables y dependen primariamente de la duración de su administración y de la dosis. Un aspecto importante en estas investigaciones ha sido el determinar cuándo administrar la glutamina en relación a la instauración del daño o lesión del paciente. En modelos experimentales se encontró que la glutamina administrada antes o inmediatamente después de iniciado el daño o estado crítico, disminuye la permeabilidad intestinal ya sea administrada de manera oral o parenteral, esto se demostró por mediciones en el índice lactulosa/manitol. En pacientes que con quemaduras, cirugías o politraumatizados se observó una disminución de los días de estancia hospitalaria y la tasa de infecciones de herida quirúrgica.

Sin embargo la glutamina no previene el incremento de la permeabilidad intestinal crónica. Cuando se administró glutamina oral en pacientes con nutrición parenteral total se previene la atrofia intestinal.

El efecto protector de la glutamina en el tracto gastrointestinal ha sido atribuido a la inducción de las proteínas de choque (HSPs) particularmente HSP 72 (proteína de respuesta al estrés).

Otros efectos son el incremento en la transporte de nutrientes, facilitando la absorción de electrolitos en modelos animales con diarrea. Preserva los niveles de Ig A circulantes, activa al sistema GALT, atenúa la liberación de citoquinas, preserva la función metabólica celular (ATP) a dosis de 0.5 gr/k/día. Además es fundamental en la preservación del balance nitrogenado. (1)

GLUTAMINA Y RELACIÓN CON LA TOXICIDAD ASOCIADA A RADIOTERAPIA

La enteritis post radiación es un problema clínico significativo en pacientes que recibieron radiación ionizante directamente en abdomen y pelvis. El daño esta dado por la destrucción directa de las células intestinales, disminución del tamaño de las vellosidades intestinales, ulceración y necrosis del epitelio intestinal. Clínicamente se traduce en dolor abdominal, diarrea sanguinolenta, malabsorción, traslocación bacteriana y alteraciones de la permeabilidad intestinal, esto puede llevar a complicaciones potenciales como bridas, obstrucción intestinal y formación de fistulas. En modelos animales el suplementar con glutamina disminuyó la tasa de traslocaciones bacterianas, el incremento de la permeabilidad intestinal y el daño toxico directo de la radiación. En un estudio clínico aleatorizado con 17 pacientes que recibieron radioterapia a cabeza y cuello en los cuales se administro glutamina oral durante la radioterapia y controles con placebo se observó disminución del grado de mucositis y disminución en la duración de la misma.

GLUTAMINA EN PACIENTES QUE RECIBEN DOSIS ESTANDAR DE QUIMIOTERAPIA

Los pacientes en quimioterapia intensiva, en algunos casos desarrollan daño epitelial intestinal, mucositis y enterocolitis. Dependiendo del agente quimioterápico es la severidad del cuadro. El efecto benéfico de la glutamina durante la quimioterapia ha sido reconocido en estudios animales y ensayos clínicos, en los cuales se ha observado disminución de la morbilidad y mortalidad, los agentes quimioterapéuticos más estudiados han sido el metotrexate, fluorouracilo y las drogas utilizadas para el condicionamiento de trasplante de médula ósea. La mucositis es una complicación común en el tratamiento del cáncer, se atribuye al daño directo de las células epiteliales por la quimioterapia. A pesar ser muy frecuente, existen muy pocos agentes que hayan mostrado beneficio en la disminución de la severidad y duración del cuadro. Se ha utilizado crioterapia con modestos beneficios en pacientes que recibieron 5-fluorouracilo durante el condicionamiento para trasplante de células madre hematopoyéticas. Otros tratamientos son los colutorios con factor estimulante de colonias (GM-CSF) con pocos beneficios y costo elevado. El uso de sucralfato como antimicrobiano tópico ha sido difícil de comprobar.

Resulta razonable la hipótesis de que la mucosa oral puede beneficiarse al igual que el epitelio intestinal si se administra glutamina oral, sin embargo la administración parenteral de glutamina no parece tener efecto en la disminución de la incidencia de la mucositis, En contraste la administración oral de glutamina si tiene beneficio pero no para todos los agentes quimioterápicos un ejemplo es el 5-fluorouracilo, además se observó una variabilidad en los resultados dependiendo de la dosis. La mayoría de los estudios encontraron efecto benéfico con dosis mayores de 0.25gr/k/día en pacientes pediátricos con mucositis severa, esto en varios esquemas de quimioterapia intensiva (12).

La diarrea es otra complicación frecuente de la quimioterapia intensiva esta puede tener un efecto importante en la calidad de vida del paciente, puede poner en riesgo la vida y hasta tener un impacto negativo en el régimen de quimioterapia, esto último por disminución de la dosis, retardo en los ciclos, o puede limitar la respuesta a la misma disminuyendo su eficacia. Para el tratamiento de estas complicaciones se han utilizado loperamida, difenoxilatos, tintura de opio, sin embargo estos con acción directa sobre la motilidad intestinal y tono del esfínter anal, sin ningún efecto protector de la mucosa intestinal, existen pocas opciones terapéuticas como agentes protectores directos del epitelio intestinal y que además protejan del daño toxico directo y disminuyan por tanto la mucositis. En este contexto se ha utilizado la glutamina oral con efectos benéficos en la protección de la mucosa intestinal, estos resultados se observaron de un estudio en 11 niños con leucemia mieloide aguda en quimioterapia los cuales recibieron 6 gr de glutamina oral al día, fueron comparados con 22 niños no suplementados pero el estudio no fue aleatorizado. En los resultados no hubo diferencia en la incidencia de la diarrea, pero si en la duración e intensidad de la misma, hay varios estudios posteriores con resultados poco concluyentes debido al diseño y metodología del estudio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mucositis es una de las principales complicaciones durante la quimioterapia intensiva en leucemias agudas; se presenta hasta en un 45% de los pacientes durante su tratamiento. Es una condición que incrementa la morbilidad y mortalidad en leucemia aguda, afecta la calidad de vida del paciente de manera mediata, le ocasiona dolor y en ocasiones puede llegar a retrasar los protocolos de quimioterapia. En referencias internacionales se ha investigado sobre el efecto de la suplementación oral con glutamina para disminuir los efectos orales y gastrointestinales de la quimioterapia, sobre todo en pacientes que recibieron un régimen de condicionamiento para trasplante de médula ósea. En nuestro país no existe referencia de estudios previos que utilicen glutamina como prevención de mucositis en quimioterapia intensiva por leucemia aguda, por este motivo nos resulta conveniente llevar a cabo una investigación en este rubro.

OBJETIVOS

General

Evaluar los efectos que tiene la suplementación con glutamina oral, en relación a la toxicidad por quimioterapia quimioterapia intensiva en paciente con leucemia aguda.

Específicos

1. Conocer la incidencia de mucositis en pacientes con quimioterapia intensiva
2. Determinar la evolución en tiempo e intensidad de la mucositis inducida por quimioterapia intensiva, en pacientes con glutamina y en pacientes sin glutamina
3. Determinar cuáles son los fármacos antineoplásicos que producen con mayor frecuencia mucositis.
4. Establecer en que grupos de edad y sexo es más frecuente la aparición de mucositis por quimioterapia.
5. Encontrar otros factores de riesgo que pueden exacerbar o prolongar una mucositis inducida por quimioterapia.

HIPOTESIS

El tratamiento con glutamina oral, iniciada junto con la quimioterapia intensiva en pacientes con neoplasia hematológica, es útil en la prevención, disminución de la intensidad y duración de la mucositis inducida por quimioterapia.

JUSTIFICACION

La mucositis es un problema de relevancia mundial, afecta de forma mediata la calidad de vida de los pacientes que se someten a tratamientos con quimioterapia intensiva. Ejemplificados estos problemas con la presencia de dolor intenso, imposibilidad para la adecuada ingestión de alimentos llevando en ocasiones al apoyo con nutrición parenteral, además de condicionar alteraciones de la barrera física de protección gastrointestinal que aunado a la translocación bacteriana ofrece riesgos de desarrollar infecciones graves que pueden llevar a la muerte del paciente. Por tal motivo es relevante una investigación clínica enfocada a la prevención y manejo de la mucositis con un agente como la glutamina, que es un aminoácido no esencial ampliamente distribuido en el organismo sin efectos secundarios atribuibles a su administración y además con potenciales beneficios para la inmunidad humoral.

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Estudio experimental con muestreo aleatorizado simple, comparativo, concurrente. Seguimiento longitudinal y prospectivo. Con evaluación abierta.

PACIENTES Y METODOS

- El tamaño de la muestra se obtiene de acuerdo al ingreso anual de paciente con leucemia aguda al servicio de hematología pediátrica del CMN "20 de noviembre" del ISSSTE, y de acuerdo a estadísticas internas corresponde a un ingreso anual de 21 leucemia agudas linfoblásticas y 2 no mieloides. Se requieren un total de 16 pacientes para trabajar a un intervalo de confianza de 95%, el periodo de reclutamiento y evaluación será de 01 de junio de 2007 al día 30 de julio de 2008.
- El universo de trabajo serán los pacientes derechohabientes del C.M.N "20 de Noviembre" del ISSSTE que cumplan los criterios de inclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica o mielode, que vayan a recibir quimioterapia de inducción a la remisión, intensificación o protocolo de leucemia aguda de muy mal pronóstico por recaída de la enfermedad.
- Ambos géneros
- Edad menores de 18 años
- Pacientes con hoja de consentimiento informado firmado

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con contraindicación para alimentarse por vía oral
- Pacientes con síndrome diarreico de etiología infecciosa al inicio de quimioterapia
- Pacientes con síndrome de intestino corto o enfermedad sistémica que condicione mala absorción intestinal
- Pacientes con descontrol hidroelectrolítico, metabólico o hemodinámico y con sepsis grave.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Paciente que no tome la glutamina
- Pacientes que cursen durante el estudio con alguna enfermedad que contraindique la vía oral (pancreatitis, colitis neutropénica, abdomen agudo).
- Pacientes que decidan libremente salir del estudio
- Paciente que fallezca durante el tratamiento con quimioterapia

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Estudio experimental con muestreo aleatorizado simple, comparativo, concurrente. Seguimiento longitudinal y prospectivo. Con evaluación abierta.

Se ingresarán al protocolo pacientes que cumplan criterios de inclusión durante el periodo de julio de 2007 a junio de 2008, se formarán dos grupos de manera aleatorizada donde algunos pacientes recibirán tratamiento con glutamina y el otro será el grupo control sin glutamina.

Aleatorización:

Grupo 1: con glutamina 1,3,5,7,9,11,13,15,17

Grupo 2: sin glutamina 2,4,6,8,10,12,14,16.

Se administrará la glutamina al inicio de quimioterapia intensiva por leucemia aguda según protocolos de tratamiento vigentes en el servicio de hematología del Centro Médico Nacional "20 de noviembre del ISSSTE" (LAL 6, LANOL 8, LLAIR, LAMMP 2, apéndice 1).

La glutamina se administrará en polvo, en sobres de 15 gr, donde cada sobre contiene L-Glutamina y maltodextrina, porción 15 gr, con un contenido energético de 60Kcal por porción, 10 gr de proteínas, 5 gr de carbohidratos y L-glutamina 10 gr.

Los pacientes serán instruidos para tomar los sobres de glutamina disueltos en 50 ml de Jugo de Manzana

Previo a la suplementación con glutamina se realizará evaluación metabólica y nutricional por la Unidad de Apoyo Metabólico y Nutrición del Hospital "20 de Noviembre", realizando antropometría y evaluación de parámetros bioquímicos con perfil hematológico, perfil hepático, perfil proteico visceral, perfil renal, perfil de lípidos, química sanguínea. Todos los estudios se solicitarán de primera vez y

cada semana, con estudios de control durante la semana de acuerdo al estado clínico del paciente.

Iniciaremos glutamina oral a dosis de 0.65 g/kg/día, repartido en 2 dosis, desde el primer día de inicio de quimioterapia intensiva y durante 15 días, o en caso de que se presente mucositis mas allá de los 15 días de tratamiento se continuara con glutamina hasta 3 días posterior a la remisión de la misma.

Se realizará evaluación diaria del estado de la mucosa oral de acuerdo a la escala de valoración de mucositis de la OMS, y evaluación de síntomas de toxicidad gastrointestinal asociados a quimioterapia de acuerdo a los criterios del National Cancer Institute de Estados Unidos de Norteamérica.

En cuanto a la valoración de la toxicidad intestinal la escala de evaluación más utilizada es la del National Cancer Institute (NCI) donde el grado 0 es ausencia de síntomas; grado 1 es el incremento en el número de evacuaciones al día respecto a la frecuencia pre tratamiento y número menor a 4 por día; grado 2, son 4 a 6 evacuaciones al día o presencia de evacuaciones nocturna; grado 3 corresponde a incremento de la evacuaciones en número mayor a 7, incontinencia o necesidad de soporte parenteral de líquidos por deshidratación, el grado 4 corresponde a necesidad de apoyo intensivo por colapso hemodinámica.

Escala de evaluación de la mucositis oral según la OMS

Grado	Descripción
0	Ausencia de síntomas
1	Dolor y eritema sin síntomas para la deglución
2	Dolor y eritema con ulceración, tolera dieta blanda
3	Úlceras orales, tolerancia únicamente a líquidos
4	Dolor intenso con ulceraciones, disfagia a líquidos

Se suspenderá el tratamiento con glutamina si el paciente presenta como complicación por quimioterapia alguna condición abdominal o sistémica que contraindique la vía enteral, si el paciente toma la glutamina de manera irregular, además de pacientes con mucositis grado IV que ameriten nutrición parenteral total.

Se llevará además registro de medicamentos quimioterápicos que ocasionaron mucositis y su relación con la intensidad y duración de la misma.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se procesó la base de datos de manera computarizada (Microsoft Office Excel 2007), y el análisis estadísticos de los mismos se llevo a cabo a través del empleo del siguiente software: Statistica 7.0, NCSS 2002, Epi Info 6.12, y SYSTA Ver. 11.

Los métodos estadísticos específicos que se utilizaron fueron:

- I) Estadística descriptiva. 1) tablas de frecuencia y contingencia de dos y tres variables, 2) medidas de tendencia central (media, aritmética, mediana y moda), 3) medidas de dispersión (desviación estándar, Rango, y medidas de posición). Los resultados se graficaron en barras, graficas de caja y bigote, y graficas para los valores medios con intervalos de confianza de 95%.
- II) Estadística Inferencial. 1) Análisis de varianza paramétrico de 1,2 y 3 factores, 2) prueba de comparaciones múltiples de Fisher, 3) métodos no paramétricos (pruebas de independencia χ^2 , prueba de Kruskal – Wallis, Anova de Friedman, prueba de la mediana y prueba Z para la comparación de dos proporciones.

RESULTADOS

Un total de 19 pacientes durante el periodo comprendido de julio del año 2007 a junio del 2008 fueron elegibles para ingresar al estudio, sin embargo 2 pacientes fueron excluidos por falta del consentimiento de los padres para participar en el estudio.

Se ingresaron al protocolo un total de 17 pacientes los cuales fueron asignados aleatoriamente en dos grupos: uno experimental que recibió tratamiento con glutamina (0.65 gr/kg/día) 8 pacientes en total (47.1%) y uno control sin glutamina con 9 pacientes (52.9%). El resto de las características iniciales y demográficas se resumen en la tabla.

Tabla 1 Características basales de 17 pacientes con Quimioterapia Intensiva por Leucemia Aguda quienes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos de tratamiento. Grupo 1: Tratado con Glutamina Oral y Grupo 2: Control.

	Glutamina	Control	Valor p
Pacientes (N = 17)	8 (47.1 %)	9 (52.9 %)	0.996 ^(a)
Edad (años)			
Media ± DE	5.6 ± 3.6	6.2 ± 3.9	0.1637 ^(b)
Mediana	6.0	4.0	0.2014 ^(c)
Género			
Hombres	6 (66.7 %)	3 (33.3 %)	0.0858 ^(d)
Mujeres	2 (25.0 %)	6 (75.0 %)	
Diagnóstico			
LAL	6 (42.9%)	8 (57.1 %)	0.45339 ^(d)
LAM	2 (66.7%)	1 (33.3 %)	
Quimioterapia			
Inducción	7 (87.5 %)	3 (33.3 %)	0.07332 ^(d)
Intensificación	1 (12.5 %)	5 (55.6 %)	
Protocolo para leucemia de muy mal pronostico	0 (0 %)	1 (11.1 %)	
Grado Nutricional			
Normal	7 (87.5 %)	7 (77.8 %)	0.59969 ^(d)
Desnutrición de 1er grado	1 (12.5 %)	2 (22.2 %)	

LAL: Leucemia aguda linfoblástica, LAM: Leucemia aguda mieloide.

Métodos Estadísticos:(a) Prueba Z para la comparación de dos Proporciones, (b) Prueba F de Fisher, (c) Prueba de la Mediana, (d) Ji Cuadrada de Pearson

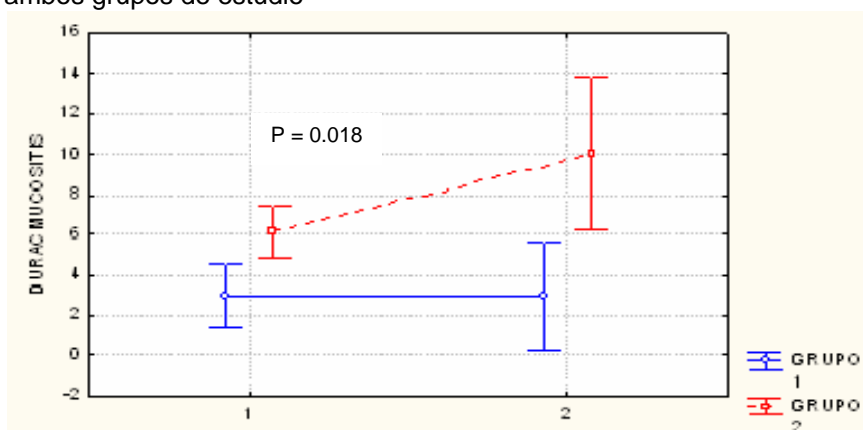
No hubo diferencia significativa en edad, género, diagnóstico, y tipo de quimioterapia a utilizar, así como en el estado nutricional; por lo que se concluye

que los grupos son comparables entre sí y comparten características demográficas similares.

El esquema de quimioterapia más utilizado en el grupo experimental fue de inducción a la remisión en un 87.5%, que tiene como base la administración de dexametasona/prednisona, daunorrubicina, ciclofosfamida, vincristina y L-asparaginasa en caso de ser linfóide y si esta es mieloide recibe Citarabina y daunorrubicina. Mientras que en el grupo control el esquema más frecuentemente utilizado fue el de intensificación (citarabina a dosis altas) en un 55.6%, solo un paciente (33.3%) perteneciente al grupo control recibió el protocolo de quimioterapia para leucemia de muy mal pronóstico a base etopósido y citarabina. No hubo sin embargo diferencia significativa en estos grupos ($p = 0.07$).

La glutamina fue bien tolerada en los pacientes, los cuales cumplieron con un 81.2% de las dosis, sin presentarse eventos adversos atribuibles a glutamina durante administración. Se presentaron un total de 14 (82.4%) eventos de mucositis: 6 (75%) en el grupo experimental y 8 (88.8%) en el control. La media de aparición de los síntomas clínicos de mucositis para el grupo experimental fue de 4.5 ± 2.8 días y en grupo control 3.6 ± 1.5 días ($p = 0.39$), es decir se observó un retraso de 1 a 2 días en la aparición de la mucositis en el grupo experimental. El mayor beneficio de la administración de la glutamina fue la disminución en los días de duración de la mucositis ya que en el grupo experimental tuvo una duración media de 3 ± 2.14 días y en el grupo control 6.56 ± 3.24 días ($p = 0.018$) gráfica 1. Además para el grupo experimental el día promedio en que desaparecen los síntomas fue el día 7.50 ± 4.78 y en el grupo control 11.1 ± 4.28 días ($p = 0.25$).

Gráfica 1 Comparación en la duración de la mucositis para ambos grupos de estudio



Grupo 1: pacientes tratados con glutamina,
Grupo 2: control sin glutamina

Se observó en los pacientes tratados con glutamina disminución de la intensidad de la mucositis que se pudo constatar en las mediciones clínicas diarias, y manifestado como menor dolor, ulceración o molestias a la deglución, además en la mayoría de los pacientes en el grupo experimental la mucositis se limitó a la cavidad oral, mientras que en el control hubo manifestaciones gastrointestinales graves que llevaron a 3 pacientes a requerir de nutrición parenteral total (tabla 2 y 3). Al evaluar el grado de severidad de la mucositis por grupo se observó en el grupo tratado con glutamina un valor medio de 1 de acuerdo a la escala de la OMS. Este resultado fue estadísticamente significativo con un valor ($p= 0.0001$).

Gráfica 2

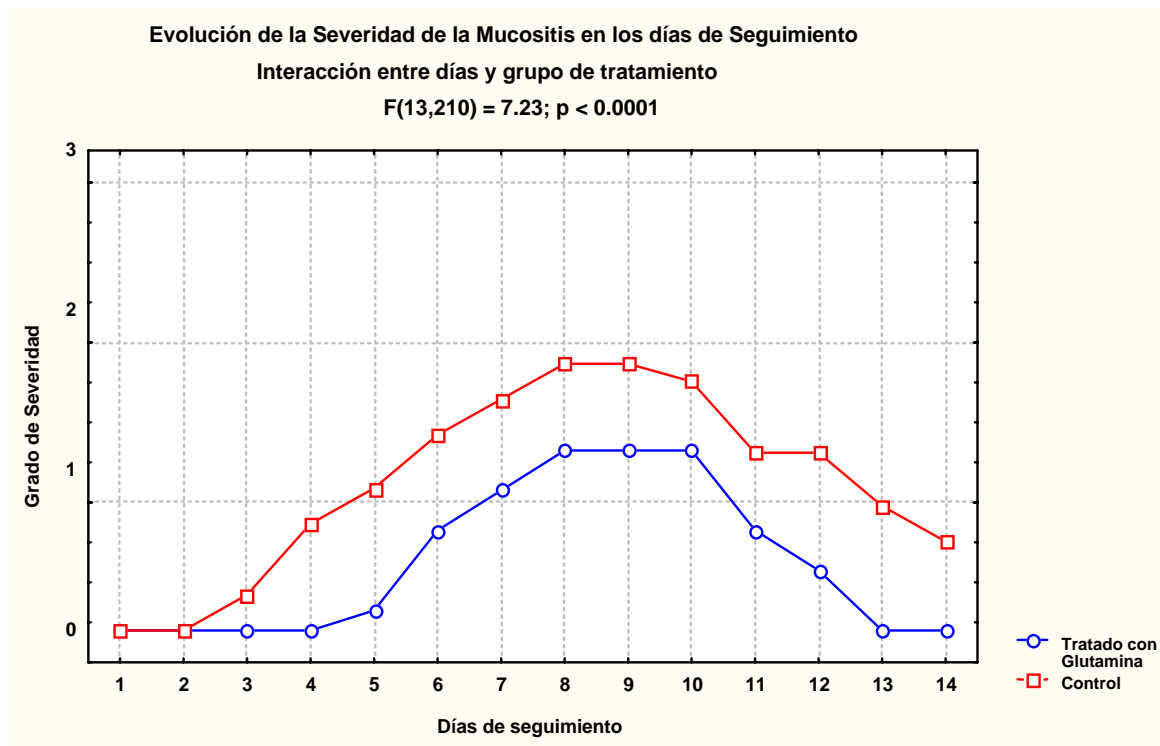


Tabla 2

Día	Grupo Tratado con Glutamina					Grupo Control					Valor p ^(a)
	Media	D.E.	Mediana	Mínimo	Máximo	Media	D.E.	Mediana	Mínimo	Máximo	
1	0.0	0.00	0	0	0	0.0	0.00	0	0	0	n.a.
2	0.0	0.00	0	0	0	0.0	0.00	0	0	0	n.a.
3	0.0	0.00	0	0	0	0.2	0.44	0	0	1	0.168494
4	0.0	0.00	0	0	0	0.7	0.50	1	0	1	0.005349
5	0.1	0.35	0	0	1	0.9	0.33	1	0	1	0.002247
6	0.6	0.52	1	0	1	1.2	0.67	1	0	2	0.064105
7	0.9	0.64	1	0	2	1.4	0.73	2	0	2	0.094791
8	1.1	0.83	1	0	2	1.7	0.87	2	0	3	0.196601
9	1.1	0.99	2	0	2	1.7	0.87	2	0	3	0.269085
10	1.1	1.25	1	0	3	1.6	1.01	2	0	3	0.465798
11	0.6	1.19	0	0	3	1.1	1.36	0	0	3	0.427492
12	0.4	1.06	0	0	3	1.1	1.36	0	0	3	0.207804
13	0.0	0.00	0	0	0	0.8	1.20	0	0	3	0.082132
14	0.0	0.00	0	0	0	0.6	1.13	0	0	3	0.169328

Respuesta de la Mucositis en los dos grupos de estudio. Se analiza su desempeño comparando los valores Promedio (Media y Mediana) en cada día de seguimiento.

D.E: desviación estándar, n.a: no aplica.

Métodos Estadísticos: (a) Prueba U de Mann-Whitney

El sitio de presentación más frecuente de la mucositis en el grupo tratado con glutamina fue oral con 62.5%, y en el grupo control 55.6% de tipo gastrointestinal ($p = 0.18$) de los cuales en 3 paciente se requirió nutrición parenteral (tabla 3).

Ambos grupos al inicio del estudio tuvieron un adecuado estado nutricional 87.5% fueron eutróficos, en el grupo experimental 77.8% ($p = 0.60$) no significativa, en ambos grupos hubo pérdida ponderal con media de 385 gr y 370 gr ($p=0.77$), esta pérdida de peso no fue atribuible a glutamina y se explica por múltiples causas entre las cuales se pudo identificar hiporexia tras recibir quimioterapia, vómitos por medicamentos, disminución de la ingesta de alimentos por dolor en cavidad oral y depresión por la hospitalización aunado a su diagnóstico. Tampoco hubo significancia estadística en las mediciones de laboratorio realizadas para determinación de prealbumina, albumina, perfil de hierro, pruebas de función renal y hepática antes del estudio y cada semana durante el seguimiento.

Grafica 3. Comparación del grado de mucositis en ambos grupos

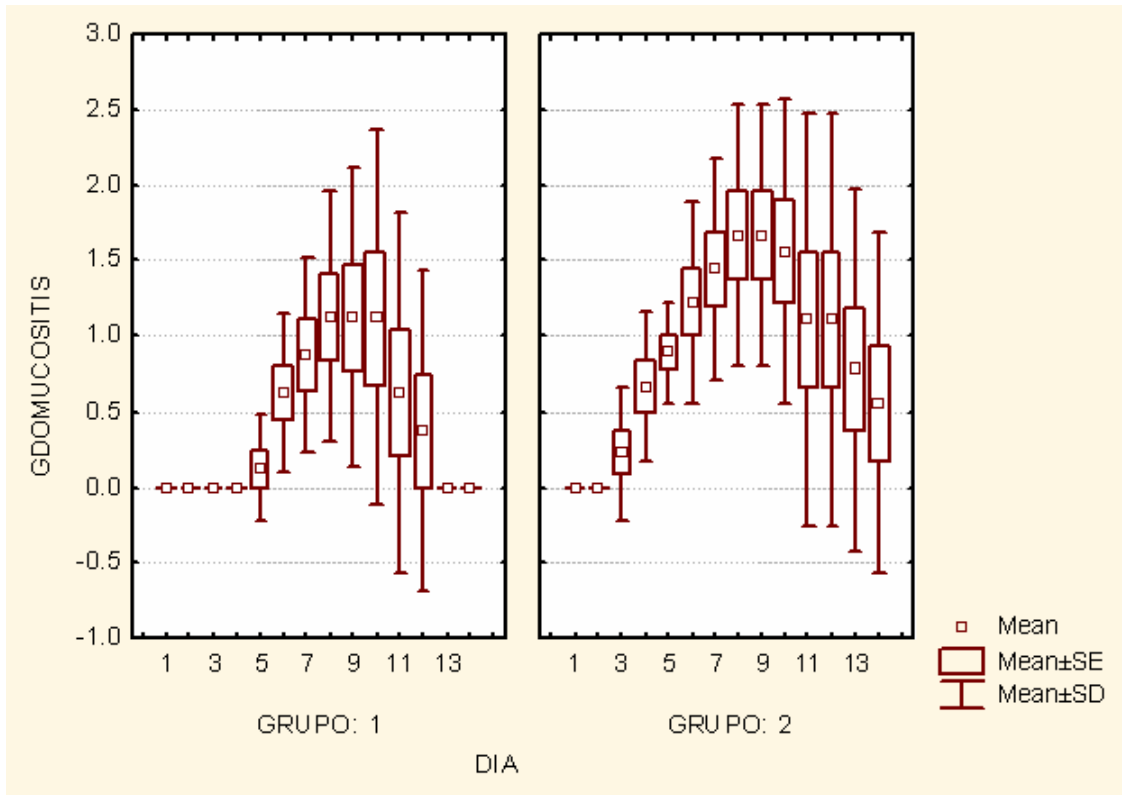


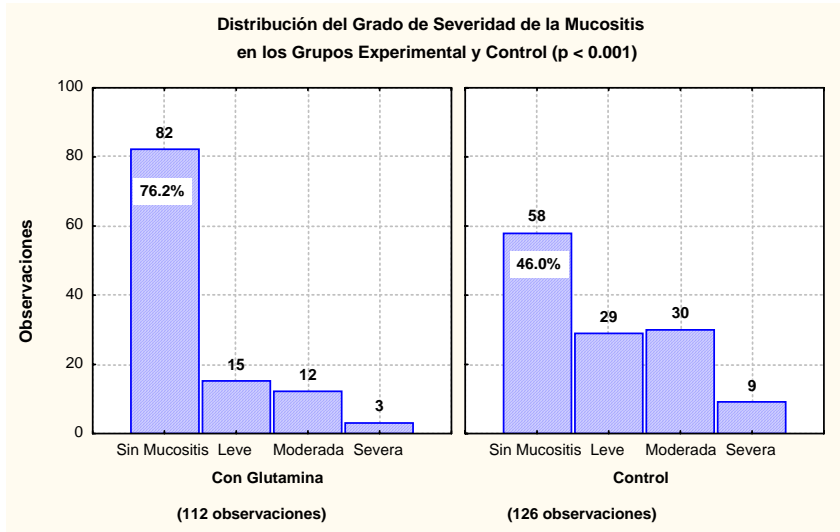
Tabla 3. Evolución de la Mucositis en 17 pacientes con Quimioterapia Intensiva por Leucemia Aguda quienes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos de tratamiento: Grupo 1: Tratado con Glutamina Oral y Grupo 2: Control. Efectos posteriores al tratamiento.

Pacientes (N = 17)	Glutamina 8 (47.1 %)	Control 9 (52.9 %)	Valor p 0.996 ^(a)
Día en que aparece la Mucositis			
Media ± DE	4.50 ± 2.8	3.60 ± 1.5	0.3960 ^(b)
Mediana	6.0	4.0	0.077788 ^(c)
Día en que desaparece la Mucositis			
Media ± DE	7.50 ± 4.78	11.1 ± 4.28	0.253298 ^(b)
Mediana	9.5	10.0	0.188425 ^(c)
Días de duración de la Mucositis			
Media ± DE	3.00 ± 2.14	6.56 ± 3.24	0.018980 ^(b)
Mediana	3.50	7.00	0.019681 ^(c)
Peso Inicial (kg)			
Media ± DE	18.9.00 ± 13.1	22.73 ± 14.55	0.578631 ^(b)
Mediana	13.65	18.10	0.148916 ^(c)
Peso Final (kg)			
Media ± DE	18.46 ± 13.10	22.31 ± 14.57	0.577268 ^(b)
Mediana	13.19	17.55	0.148916 ^(c)
Pérdida de Peso (gr)			
Media ± DE	434.88 ± 328.29	417.22 ± 141.05	
0.885073 ^(b)			
Mediana	385	370	0.772830 ^(c)
Sitio donde aparece la Mucositis			
No presentaron 2 (25.0 %)		1 (11.1 %)	
Oral	5 (62.5 %)	3 (33.3 %)	0.17790 ^(d)
Gastrointestinal	1 (12.5 %)	5 (55.6 %)	
Nutrición Parenteral			
Requirieron	7 (87.5 %)	6 (66.7 %)	0.31213 ^(d)
No requirieron	1 (12.5 %)	3 (33.3 %)	
Gérmenes involucrados			
Sin aislamiento	6 (75.0 %)	6 (66.7 %)	0.51590 ^(d)
S. Simulans	0 (0.0 %)	1 (11.1 %)	
Neisseria	2 (25.0 %)	1 (11.1 %)	
S. Coagulasa	0 (0.0 %)	1 (11.1 %)	
Negativa 3			

Métodos Estadísticos

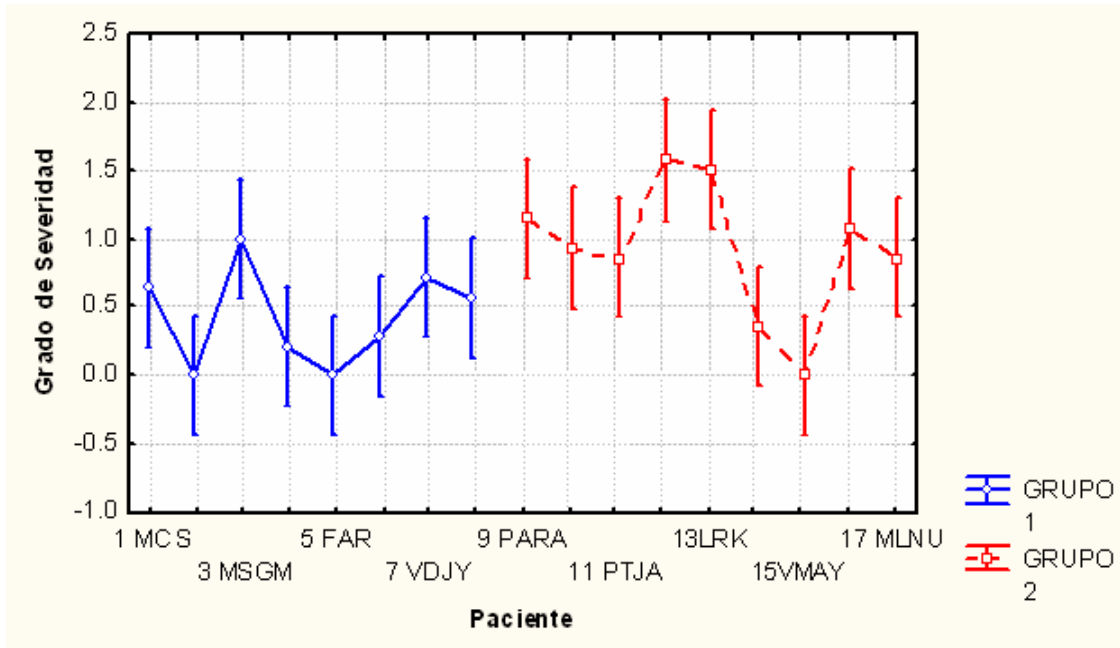
(a) Prueba Z para la comparación de dos Proporciones, (b) Prueba F de Fisher, (c) Prueba de Mann-Whitney, (d) Ji Cuadrada de Pearso

Grafica 4



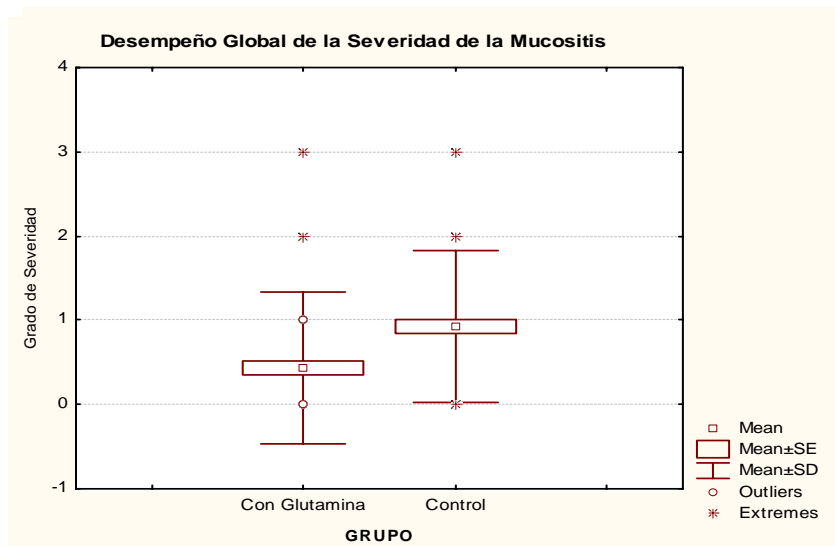
Grafica 5

Evolución diaria de la severidad de la mucositis



Al evaluar diariamente al paciente por medio de las escalas de la OMS y del National Cancer Institute de Norteamérica se observó menor ulceración de la cavidad oral menor tasa de infecciones de tipo bacteriano y micótico como complicación y por lo tanto una recuperación más pronta en la mucositis, en ambos grupos apareció además de la mucositis oral la gastrointestinal sin embargo en el grupo control se manifestaron en mayor intensidad llegando hasta el grado 3.

Gráfica 6



Gráfica 7

Evaluación de la pérdida ponderal en cada grupo

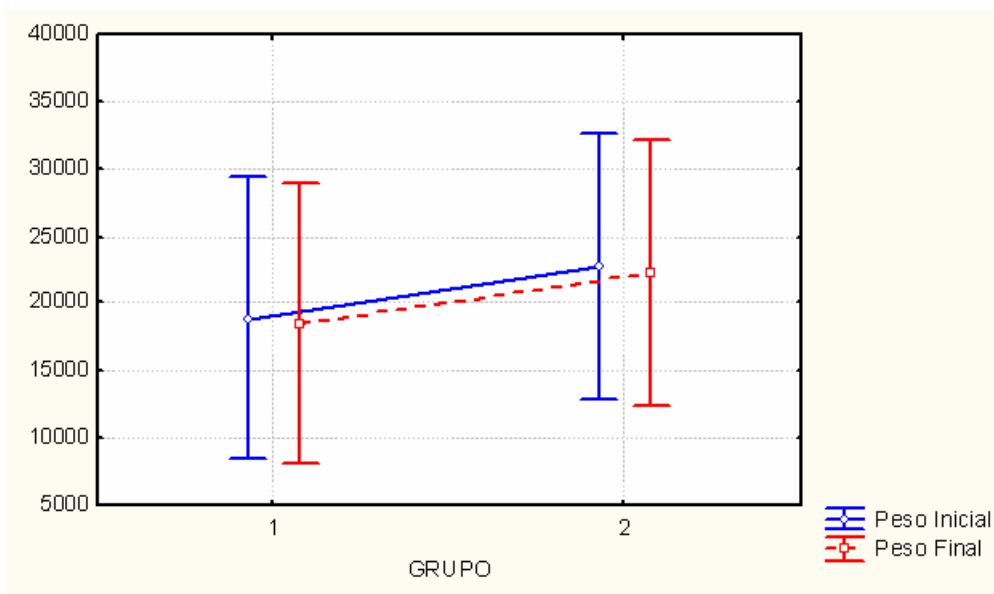


Tabla 4. Comportamiento Pre y Post Tratamiento de Prealbumina inicial y Final; Perfil Fe inicial y final, de 17 pacientes con Quimioterapia Intensiva por Leucemia Aguda quienes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos de tratamiento: Grupo 1: Tratado con Glutamina Oral y Grupo 2: Control.

Pacientes (N = 17)	Glutamina 8 (47.1 %)	Control 9 (52.9 %)	Valor p 0.996 ^(a)
Prealbumina Inicial			
Normal	6 (75.00 %)	6 (66.67 %)	0.70663 ^(b)
Anormal	2 (25.00 %)	3 (33.33 %)	
Prealbumina Final			
Normal	5 (62.50 %)	5 (55.56 %)	0.077152 ^(b)
Anormal	3 (37.50 %)	4 (44.44 %)	
Perfil Fe Inicial			
Normal	8 (100.00%)	7 (77.78 %)	0.15577 ^(b)
Anormal	0 (0.00 %)	2 (22.22 %)	
Perfil Fe Final			
Normal	7 (87.50 %)	7 (77.78 %)	0.59969 ^(b)
Anormal	1 (12.50 %)	2 (22.22 %)	

Métodos Estadísticos

(a) Prueba Z para comparar dos proporciones.

(b) Prueba de Independencia Ji - Cuadrada de Pearson.

DISCUSION:

En nuestro estudio se observó que los pacientes que fueron suplementados con glutamina oral tuvieron disminución en la toxicidad por quimioterapia intensiva, fue de significancia estadística la menor duración y la disminución de la severidad y toxicidad gastrointestinal como efecto adverso a la quimioterapia, sin embargo no fue útil en la prevención de la misma. En un estudio previo realizado por el Dr. Aquino y colaboradores, multicéntrico y publicado en año 2005 se aleatorizaron 2 grupos (120 pacientes) uno con glutamina y otro con glicina como placebo con el objetivo de evaluar la prevención de la mucositis al administrar glutamina parenteral en pacientes sometidos a trasplante de células precursoras hematopoyéticas y en sus resultados reportan que no tuvo utilidad en la prevención de mucositis solo en la severidad y duración observando además menores requerimientos de analgésicos opioides en los pacientes con mucositis grado IV. Otro estudio realizado en Italia por el Dr. Daniele y colaboradores en el año 2001, en el cual se administró glutamina oral para la prevención de la toxicidad por fluorouracilo en diferentes neoplasias reportó como resultado disminución de la toxicidad gastrointestinal y menor duración en los días de mucositis, cabe mencionar que el fluorouracilo es uno de los agentes de quimioterapia que se han reportado con una mayor incidencia de mucositis y toxicidad gastrointestinal como efecto adverso. En nuestro país no existen estudios previos para compararlos con los reportados en la literatura ya publicada a nivel internacional sin embargo lo reportado en este estudio concuerda con las publicaciones previas internacionales.

En nuestra población la frecuencia de la mucositis es mayor comparada con la reportada en otras series, nosotros encontramos una frecuencia del 82.4% contra una de 45% en otros países, la frecuencia encontrada es similar a la observada para los pacientes que recibieron un régimen de condicionamiento para trasplante de células madres hematopoyéticas que se reporta de hasta 91.2%. Sin embargo esto no se correlaciona con las variables medidas en nuestro estudio como estado nutricional, género o edad de los pacientes, y aunque no fue posible valorar el efecto de cada agente quimioterápico utilizado, tampoco podemos concluir cual de los esquemas utilizados fue más tóxico ya que el más utilizado fue el de inducción a la remisión no encontrando significancia estadística respecto a los otros.

Uno de los objetivos específicos fue la valoración de factores que pudieran exacerbar o prolongar la duración de la mucositis, sin embargo en el seguimiento de los pacientes resultó técnicamente difícil el aislamiento de gérmenes en hemocultivos, cultivos faríngeos, de lesiones orales o coprocultivos, ya que muchos de los pacientes presentaban neutropenia durante su evolución y tenían que ser ingresados a un programa de antibióticos encaminado profilaxis y tratamiento de infecciones graves en paciente oncológico esto disminuye la oportunidad de aislar gérmenes.

CONCLUSIONES

Concluimos que los pacientes que son sometidos a un régimen de quimioterapia intensiva por leucemia aguda se pueden beneficiar con la administración oral de glutamina al inicio de su ciclo de quimioterapia para disminuir la toxicidad gastrointestinal y mucositis durante su tratamiento además de los beneficios ya demostrados que este aminoácido no esencial tiene al mantener un adecuado balance nitrogenado, producción hepática de glutatión, regulación renal de la producción de amonio y mantenimiento del equilibrio ácido-base, preserva la función de barrera gastrointestinal y mejora su función, además actúa como sustrato para la producción de inmunoglobulinas, proliferación de linfocitos y macrófagos durante el estrés celular.

Para obtener una menor tasa de infecciones y úlceras orales complicadas con infección bacteriana o micótica, es importante continuar con las medidas preventivas que se han usado en todos los pacientes con neutropenia severa que recibieron quimioterapia como son el uso de clorhexidina durante el aseo dental, la profilaxis con nistatina oral y el uso de cepillos dentales de cerdas suaves para evitar mayor agresión a la mucosa.

Estas medidas de prevención aunadas al uso de glutamina pueden mejorar la calidad de vida del paciente y disminuir la morbilidad, mortalidad y costos asociados al tratamiento de una mucositis severa.

BIBLIOGRAFIA

1. De Souza D, Greene L. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine. *Crit Care Med* 2005;33: 1125-1135
2. Savarese DM, Savy G, Et al. Prevention of Chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. *Cancer Treatment reviews* 2003; 29:501-513
3. Tomlinson D, Judd P, Et al. Measurement of oral Mucositis in children: a review of the literature. *Support Care Cancer* 2007; 15: 1251-1258
4. Sung L, Tomlinson G, Et al. Validation of the oral mucositis assesment scale in pediatric cáncer. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 149-153.
5. Aquino VM et al. A double-bind randomized placebo-controlled study of oral glutamine in the prevention of mucositis in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation, a Pediatric blood and marrow transplant consortium study. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 611-616
6. García de Lorenzo A, Zaragoza A, et al. Clinical evidence for enteral nutritional support whith glutamine: a systematic review. *Nutrition* 2003; 19: 805-811.
7. Ziegler. Glutamine Supplementation in Cancer Patients Receiving Bone Marrow transplantation and high dose Chemotherapy. *American Society for Nutritional Sciencies*. 2001; 131:2578S-2584S.
8. Fadda G, Campus G, et al. Risk factors for oral mucositis in pediatric oncology patients receiving alkylant chemotherapy. *BMC oral Health* 2006; 6:13
9. Cardona AF. Glutamina y mucositis. *Rev Venez Oncol* 2005; 17(2):112-114
10. Rubio ET, Cao Y , et al. Effect of glutamine on metotrexate efficacy and toxicity. *Annals of surgery*; 223 (5): 772-780
11. Beale R, Sherry T, et al. Early enteral supplementation with key pharmaconutrients improves secuential organ failure Assesment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized,control double-bind trial. *Crit care Med* 2008; 36: 1
12. Daniele B, Perrone G, Gallo C, Pignata S, Et al. Oral Glutamine in the prevention of fluororacil induced intestinal toxicity: a double blind, placebo controlled, randomized trial. *Gut* 2001; 48:28-33
13. Gandey A, Lie D, New mucositis Guidelines Issued. *Medscape*. 2008. 553523
14. Sonis TS. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004. 4(4):277-284
15. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, et al. Update clinical practice Guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007, march 1, vol 109; 5.
16. Piccirillo N, Matteis S, Laurenti L, Chiusolo P, Sora F, et al. Glutamine-enriched parenteral nutrition after autologous peripheral blood estem cell transplantation: effects on immune reconstitution and mucositis.
17. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *The New England Journal of Medicine*. 2004 351(25); 2590-2598

18. Harsha WTF, Kalandarova E, McNutt Patrick, Irwin R, Noel J. Nutritional supplementation with transforming growth factor- β , glutamine, and short chain Fatty acids minimizes Methotrexate-Induced Injury. 2006. *Journal of Pediatric and nutrition* 42:53-58.
19. Aquino VM, Harvey AR, Garvin JH, KT Godder, Nieder MI, et al. A double-blind randomized placebo-controlled study of oral glutamine in the prevention of mucositis in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pediatric blood and marrow transplant consortium study.
20. Coëffier M, Pierre D. The role of glutamine in intensive care unit patients: mechanisms of action and clinical outcome. *Nutrition reviews*: 2005; 63,2: 65-69

ANEXOS

ANEXO 1

PROTOCOLOS DE MANEJO DE LEUCEMIA AGUDA EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA HOSPITAL CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

TRATAMIENTO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA, ALTO RIESGO, EN MENORES DE 25 AÑOS. LAL-6-2004.

INDUCCION (1.0)

Día 0:

Ara-C. 20, 30, 50 o 70 mg. IT, para edades de? < 1, 2, 2 a 3, > 3 años respectivamente.

Daunorubicina. 120 mg/m² s.c. IV pasar a goteo continuo en el curso de? 48 horas, diluída en una cantidad apropiada de solución salina isotónica.

Día 2:

Ciclofosfamida 1,200 mg/m²sc IV, en bolo.?

Vincristina 1.5 mg/m² s.c. IV en bolo. Repetir los días 9, 16 y 23?

Prednisona. 60 mg/m² s.c./día VO, hasta el día 23. Luego disminuir? progresivamente en el curso de 9 días.

Día 4:

Asparaginasa. 4,000 u/m² s.c./día IM. Continuar lun-mier-vie hasta? concluir la consolidación.

Día 8, Si hay infiltración inicial al SNC:

Metotrexate. 6, 8, 10, 12 mg IT para edades de? < 1,1 a 2,2 a 3, > 3, respectivamente y Dexametasona, 5 mg. Repetir los días 15 y 22 y agregar radioterapia, 12 Gy espinal, durante el primer ciclo de mantenimiento.

Día 15 Si no hay infiltración inicial al SNC:

Metotrexate y Dexametasona, en las mismas dosis que el día 8, solo los? días 15 y 22.

INTENSIFICACIÓN (2.0). Iniciar con neutrófilos > 0.5 X 10⁹ /L y plaquetas > 100 X10⁹/L).

Día 1

Ara - C. 1.5 gm/m sc IV, diluído en cantidad conveniente de solución? salina, pasar en 3 horas, cada doce horas (8 dosis)

TRATAMIENTO DE LEUCEMIAS EN RECAÍDA PARA MENORES DE 25 AÑOS. (LLAIRR1).

INDUCCIÓN (1.0)

2. Sistémica:

? **Vincristina:** 1.5 mg/m², sin pasar de 2 mg, IV, los días 1, 8, 15, 22 y 29

? **Doxorubicina liposomal pegilada:** 30 mg/m², diluido en 250 ml de solución glucosada 5%, infusión IV de 1 hora, los días 1 y 2

? **Asparaginasa:** 4 000 UI/m², IM, tres veces por semana, por 9 dosis

? **Dexametasona:** 10 mg/m², IV, los días 1 a 14.

INTENSIFICACIÓN (2.0)

RAMA A:

(2.1): Día 1

? **Citarabina:** 1.5 g/m², IV, diluido en 250 ml de solución salina, pasar IV, en 3 horas, cada doce horas, por 8 dosis.

(2.2): Día 20

? **Vincristina:** 1.5 mg/m², IV, un día previo al paso de metotrexate

? **Metotrexate:** 1.0 g/m², diluido en 500 ml de solución glucosada 5% mas bicarbonato de sodio a 80 mEq/m² y pasar IV, en 6 horas. Continuar con solución glucosada al 5% (10 ml/K), en 3 horas.

? **Ácido folínico:** 25 mg/m², VO cada 6 horas (seis dosis). La primera dosis será

TRATAMIENTO DE LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLÁSTICA. LANOL-8-2004.

INDUCCION, día 0 (1).

Citarabina: 100 mg/m²sc diluídos a 20 mg/mL de solución fisiológica,? para infusión I.V. de 24 horas por 7 días (día 1-7).

Idarubicina: 12 mg/m²sc. diluídos a 1 mg / mL de solución fisiológica? para pasar por vía I.V. en bolo (15 minutos) por 3 días (días 1-3). Puede usarse

Daunorubicina, 45 mg/m²sc, días 1 a 3.

SEGUNDA INDUCCIÓN (1.2).

Citarabina: 1,500 mg/m²sc diluido en 500 mL de solución glucosada al? 5%, IV en infusión de 4 horas, cada 12 hs (días 1 a 3)

Idarubicina: 12 mg/m²sc, IV en bolo (15 minutos), días 1 y 2. Puede? usarse

Daunorubicina, 45 mg/m²sc, días 1 y 2.

POSTREMISION (2).

Citarabina: 1,500 mg/m²sc diluídos en 500 mL de solución glucosada al? 5%, IV en infusión de 4 horas, cada 12 horas (días 1 a 4).

Etopósido: 250 mg/m²sc diluidos en 500 mL de solución glucosada al 5%,? en infusión de 4 horas, días 1 y 2.

SEGUNDA POSTREMISION (2.1).

Citarabina: 1'500 mg/m²sc diluídos en 500 mL de solución glucosada al? 5%, IV en infusión de 4 horas, cada 12 horas (días 1 a 4).

Idarubicina: 12 mg/m²sc, IV en bolo (15 minutos), días 1 y 2. Puede? usarse
Daunorubicina, 45 mg/m²sc, días 1 y 2.

TRATAMIENTO DE LEUCEMIA AGUDA DE MUY MAL PRONOSTICO LAMMP

RAMA A:

INDUCCIÓN (1)

Etopósido: 100 mg / m² s.c., diluídos en 150 mL de solución mixta 1:1 para infusión I.V. de una hora cada 24 hrs. (días 1 a 3).

Citarabina 1'500 mg/m² s.c., diluídos en 250 mL de solución salina fisiológica para pasar en tres horas, cada 12 horas por 6 dosis (días 1-3).

Prednisona oftálmica dos gotas en cada ojo cada 8 hrs., durante la administración de ARA - C.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Lugar y fecha:

Por medio de la presente yo:

Doy mi autorización para participar en el protocolo de investigación titulado:

Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CNIC con el número:

El objetivo del estudio es

Se me ha explicado que mi participación consistirá en

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

No tiene efectos secundarios la administración de Glutamina a la dosis de 0.65mg/k/día. Ni a otra dosis por tratarse de aminoácido presente de manera normal en el organismo

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento, en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia de mi representado (a) en el mismo.

Nombre, firma y matrícula del Investigador Responsable.

Dr. José de Diego Flores Chapa

Dra. María Guadalupe Ortiz Torres

Números telefónicos a los cuales se puede comunicar en caso de emergencia y/o dudas y preguntas relacionadas con el estudio:

Dr, Jose de Diego Flores Chapa: 5554374313

Dra. María Guadalupe Ortiz Torres: 5516292297

Testigos

