



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

EFFECTIVIDAD DE LA GLUTAMINA EN NUTRICIÓN
PARENTERAL EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE
DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

D. María Teresa Alonso Domínguez
2022



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE
DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

EFFECTIVIDAD DE LA GLUTAMINA EN NUTRICION PARENTERAL
EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Autor: D. María Teresa Alonso Domínguez

Director/es: D. María Fátima Illán Gómez



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. María Teresa Alonso Domínguez

doctorando del Programa de Doctorado en

872-PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD (PLAN 2013)

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

**EFFECTIVIDAD DE LA GLUTAMINA EN NUTRICION PARENTERAL EN PACIENTES
SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

y dirigida por,

D./Dña. María Fátima Illán Gómez

D./Dña.

D./Dña.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 10 de enero de 2023

Fdo.:

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento, art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia



D. Aníbal Nieto Díaz, Catedrático de Universidad del Área de Obstetricia y Ginecología y Presidente de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, INFORMA:

Que una vez evaluado, de conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 35 del "Reglamento por el que se regulan las enseñanzas oficiales de doctorado de la Universidad Murcia" el expediente completo de la tesis doctoral titulada "EFECTIVIDAD DE LA GLUTAMINA EN NUTRICION PARENTERAL EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS", realizada por D^a M^a Teresa Alonso Domínguez, bajo la inmediata dirección y supervisión de D^a. M^a Fátima Illán Gómez, esta Comisión Académica, en sesión celebrada en fecha 3 de enero de 2023, ha dado su autorización para su presentación ante la Comisión General de Doctorado.

Murcia, a 3 de enero de 2023

Firmado con certificado electrónico reconocido.
La información sobre el firmante, la fecha de firma y el código de verificación del documento se encuentra disponible en los márgenes izquierdo e inferior

Doctoranda: D^a. M^a Teresa Alonso Domínguez
(Notificar asimismo, al Tutor y al Director, art. 35.3 Rglto. Doctorado)



T-40

Código seguro de verificación: RUXFtp0y-Wm6kTU9F-52a9u28E-ugQqUD22

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico controlado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.1 c) de la Ley 34/2002, de 1 de julio.

A mi madre, por habérmelo dado todo

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todos los que de alguna manera u otra han hecho posible este proyecto.

En primer lugar, agradecer a mi directora de tesis, la Dra. Fátima Illán Gómez, por dirigirme la tesis, por su entrega, dedicación y apoyo constante. Al Dr. Antonio Miguel Hernández Martínez, tutor de la tesis, por su apoyo y supervisión.

A mis compañeros y amigos de Farmacia del Hospital Morales Meseguer, por el apoyo, y la ayuda prestada. En especial a mi residente Javier, por ayudarme con sus conocimientos de estadística e informática; y a J.C.Titos, por estar siempre que lo he necesitado. Al servicio de Endocrinología por vuestra ayuda y disposición. Sin vosotros esta tesis no habría sido posible.

A mi familia, a mi madre y hermanos, por acompañarme en todas las etapas de mi formación profesional con cariño y paciencia.

Y por último a Emilio, mi marido, por animarme a hacer la tesis, y por tu apoyo y paciencia.

ÍNDICE

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	17
ÍNDICE DE TABLAS.....	21
ÍNDICE DE FIGURAS.....	25
1.RESUMEN.....	29
1.2 ABSTRACT.....	31
2.INTRODUCCIÓN.....	35
2.1. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.....	35
2.2. Secuencias de un TPH.....	38
2.3. Principales complicaciones del TPH.....	42
2.3.1. Complicaciones digestivas.....	45
2.3.2. Complicaciones infecciosas.....	46
2.3.3. Enfermedad Injerto Contra Huésped.....	49
2.3.4. Enfermedad venooclusiva hepática.....	51
2.4. Desnutrición en el paciente hematológico candidato a TPH.....	51
2.4.1. Nutrición enteral.....	54
2.4.2. Nutrición parenteral.....	55
2.4.3. Glutamina.....	56
3.HIPÓTESIS.....	67
4. OBJETIVOS.....	71
4.1. Objetivos primarios.....	71
4.2. Objetivos secundarios.....	71
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	75
5.1. Descripción del diseño.....	75

5.2. Sujetos a estudio.....	75
5.2.1. Criterios de inclusión.....	75
5.2.2. Criterios de exclusión.....	75
5.2.3. Población a estudio.....	76
5.3. Variables del estudio.....	76
5.4. Análisis estadístico.....	78
5.5. Consideraciones éticas.....	78
5.6. Conflicto de intereses.....	79
6.RESULTADOS.....	82
6.1. Perfil pacientes.....	82
6.2. Características basales de los pacientes.....	82
6.2.1. Datos sociodemográficos.....	82
6.2.2. Datos clínicos.....	83
6.2.3. Datos analíticos.....	87
6.3. Resultados finales.....	89
6.3.1. Datos clínicos.....	89
6.3.2. Datos antropométricos.....	98
7.DISCUSIÓN.....	105
7.1. Discusión de resultados.....	105
7.2. Limitaciones del estudio.....	114
8.CONCLUSIONES.....	117
9. ANEXOS.....	121
9.1. Anexo: Documento de aceptación del estudio del comité de ética del Hospital Morales Meseguer.....	121
10. BIBLIOGRAFÍA.....	125

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

Alo-TPH	TRASPLANTE ALOGÉNICO
Auto-TPH	TRASPLANTE AUTÓLOGO
CMV	CITOMEGALOVIRUS
CMH	CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS
EE	ENFERMEDAD ESTABLE
EICH	ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED
EP	ENFERMEDAD PROGRESIVA
EVOH	ENFERMEDAD VENOOCLUSIVA HEPÁTICA
G-CSF	FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS
HLA	ANTIGENO LEUCOCITARIOS HUMANOS
LH	LINFOMA DE HODGKIN
LLA	LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA
LMA	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA
LNH	LINFOMA DE NO HODGKIN
MA	MIELOABLATIVO
MO	MÉDULA ÓSEA
NE	NUTRICIÓN ENTERAL
NMA	NO MIELOABLATIVO
NE	NUTRICIÓN ENTERAL
NP	NUTRICIÓN PARENTERAL
PH	PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS
RIC	INTENSIDAD NO REDUCIDA
RC	RESPUESTA COMPLETA

RP	RESPUESTA PARCIAL
RM	RESPUESTA MÍNIMA
SP	SANGRE PERIFÉRICA
TPH	TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS
TSCU	TRASPLANTE DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes.....	83
Tabla 2. Datos clínicos iniciales.....	87
Tabla 3. Datos analíticos iniciales.....	89
Tabla 4. Efectos adversos.....	95
Tabla 5. Efectos adversos por tipo de TPH.....	96
Tabla 6. Efectos adversos por tipo de acondicionamiento.....	96
Tabla 7. Datos clínicos finales.....	98
Tabla 8. Datos antropométricos finales.....	99
Tabla 9. Datos analíticos finales.....	100
Tabla 10. Cambios analíticos en el grupo de la glutamina.....	101
Tabla 11. Cambios analíticos en el grupo de la no glutamina.....	102
Tabla 12. Estudios que relacionan la suplementación de la glutamina parenteral con la mucositis.....	108
Tabla 13. Estudios que relacionan la suplementación de la glutamina parenteral con las infecciones y la neutropenia.....	110
Tabla 14. Estudios que relacionan la suplementación de la glutamina parenteral con la mortalidad y la recaída.....	113

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tipos de TPH.....	36
Figura 2. Indicaciones de TPH autólogo y alogénico.....	38
Figura 3. Criterios de respuesta IMWG “estándar”.....	41
Figura 4. Cronología de las complicaciones del TPH.....	44
Figura 5. Gradación clínica del EICH.....	50
Figura 6. Algoritmo de evaluación nutricional en el paciente oncohematológico...53	
Figura 7. Estructura química de la glutamina.....	56
Figura 8. Síntesis e hidrólisis de la glutamina.....	57
Figura 9. Principales funciones biológicas de la glutamina.....	60
Figura 10. Tipos de trasplantes por grupos.....	84
Figura 11. Efectos adversos.....	90
Figura 12. Efectos adversos por tipo de TPH.....	91

RESUMEN

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Los pacientes sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) presentan un incremento del riesgo de malnutrición, tanto en la fase previa como tras su realización. El TPH es un procedimiento terapéutico antineoplásico agresivo, que ejerce toxicidad y afecta a diferentes órganos y sistemas, pudiendo dar lugar a múltiples complicaciones destacando aquellas que como las infecciones, las alteraciones gastrointestinales (GI) (mucositis, náuseas, vómitos, diarrea), e incluso la enfermedad injerto contra huésped (EICH), favorecen la malnutrición. Se ha propuesto que estas condiciones puedan ser exacerbadas por la ausencia o depleción de las reservas de ciertos aminoácidos condicionalmente esenciales, como la glutamina.

El objetivo principal de este estudio es analizar el posible efecto beneficioso que ejerce la suplementación con glutamina en la nutrición parenteral (NP) de pacientes con TPH. Para ello, hemos evaluado posibles cambios en el estado nutricional medido a través de parámetros bioquímicos y antropométricos, en las complicaciones asociadas (infecciones, mucositis, diarrea, EICH, enfermedad venooclusiva hepática (EVOH), toxicidad hepática y duración de neutropenia) y en la mortalidad en el día +100.

El objetivo secundario del estudio es analizar el efecto de la suplementación de la glutamina sobre la duración de la estancia hospitalaria; la duración de soporte nutricional parenteral y la supervivencia libre de progresión (SLP) en el día +100.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo de pacientes que recibieron NP tras la realización de un TPH (auto-TPH y alo-TPH) en el Hospital Universitario Morales Meseguer (Área de Salud VI de la Región de Murcia) entre los años 2015 y 2020. Los pacientes se dividieron en dos grupos, los que fueron tratados con NP suplementada con glutamina (años 2015-2017); y los que recibieron NP sin glutamina (años 2018-2020). En todos los casos se utilizaron los mismos criterios para el inicio y finalización de la NP.

La suplementación se realizó añadiendo un 20% del nitrógeno aportado en la NP, en forma de glutamina, oscilando la dosis entre 12-14 gr de glutamina, dependiendo del tipo de nutrición parenteral pautada.

RESULTADOS

Los pacientes, de ambos grupos, partieron de una situación nutricional similar que se mantuvo estable hasta el final del mismo, sin que existieran cambios significativos, ni en parámetros bioquímicos ni en antropométricos. Durante el tiempo que duró la NP aparecieron diferentes efectos adversos, destacando entre ellos por su frecuencia, la mucositis, la diarrea y las infecciones. Las infecciones fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron glutamina ($p=0,05$). De manera general no hubo diferencias significativas en la prevalencia de mucositis entre los pacientes del grupo glutamina y no glutamina ($p= 0,957$), al igual sucedió con la diarrea ($p=0,318$). El análisis de subgrupos, según tipo TPH y acondicionamiento, evidenció una mayor prevalencia de diarrea en los pacientes del grupo no glutamina que recibieron un acondicionamiento de intensidad reducida ($p=0,02$). Los días de estancia hospitalaria fueron mayores en el grupo glutamina ($p=0,026$). No existían diferencias significativas en mortalidad, SLP, y duración de la NP entre los pacientes del grupo glutamina y no glutamina.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio los pacientes que fueron suplementados con glutamina no obtuvieron una mejora del estado nutricional, tuvieron una mayor frecuencia de infecciones y una mayor duración de la estancia hospitalaria.

De acuerdo con nuestros resultados creemos que no se debe recomendar de manera general la suplementación con glutamina en la NP de estos pacientes.

1. .2 ABSTRACT

INTRODUCTION

Patients undergoing a hematopoietic stem cell transplant (HSCT) present an increased risk of malnutrition, both in the previous phase and after its completion. HSCT is an aggressive antineoplastic therapeutic procedure, which exerts toxicity and affects different organs and systems, and may give rise to multiple complications, highlighting those such as infections, gastrointestinal (GI) disorders (mucositis, nausea, vomiting, diarrhea), and even graft-versus-host disease (GVHD), favor malnutrition. It has been proposed that these conditions may be exacerbated by the absence or depletion of stores of certain conditionally essential amino acids, such as glutamine.

The main objective of this study is to analyze the possible beneficial effect of glutamine supplementation in parenteral nutrition (PN) of patients with HPT. For this, we have evaluated possible changes in the nutritional status measured through biochemical and anthropometric parameters, in the associated complications (infections, mucositis, diarrhea, GVHD, hepatic veno-occlusive disease (HVOD), liver toxicity and duration of neutropenia) and in the mortality on day +100.

The secondary objective of the study is to analyze the effect of glutamine supplementation on the length of hospital stay; the duration of parenteral nutritional support and progression-free survival (PFS) at day +100.

MATERIAL AND METHODS

Retrospective observational study of patients who received PN after undergoing HSCT (auto-HSCT and allo-HSCT) at the Morales Meseguer University Hospital (Health Area VI of the Region of Murcia) between 2015 and 2020. The patients were divided into two groups, those who were treated with NP supplemented with glutamine (years 2015-2017); and those who received PN without glutamine (years 2018-2020). In all cases, the same criteria were used for the start and end of PN.

Supplementation was carried out by adding 20% of the nitrogen provided in the PN, in the form of glutamine, the dose ranging between 12-14 g of glutamine, depending on the type of parenteral nutrition prescribed.

RESULTS

The patients, from both groups, started from a similar nutritional situation that remained stable until the end of it, with no significant changes, either in biochemical or anthropometric parameters. During the time that the PN lasted, different adverse effects appeared, among them mucositis, diarrhea and infections standing out due to their frequency. Infections were more frequent in patients receiving glutamine ($p=0.05$). In general, there were no significant differences in the prevalence of mucositis between patients in the glutamine and non-glutamine groups ($p= 0.957$), as was the case with diarrhea ($p=0.318$). The subgroup analysis, according to type of HPT and conditioning, showed a higher prevalence of diarrhea in patients in the non-glutamine group who received reduced-intensity conditioning ($p=0.02$). The days of hospital stay were longer in the glutamine group ($p=0.026$). There were no significant differences in mortality, PFS, and duration of PN between patients in the glutamine and non-glutamine groups.

CONCLUSIONS

In our study, the patients who were supplemented with glutamine did not obtain an improvement in their nutritional status, they had a higher frequency of infections and a longer duration of hospital stay.

In accordance with our results, we believe that glutamine supplementation should not be recommended in general in PN in these patients.

INTRODUCCIÓN

2.INTRODUCCIÓN

2.1. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) fue introducido en la clínica en la década de 1950 y actualmente constituye una terapéutica establecida que consigue la supervivencia libre de enfermedad para una gran variedad de patologías congénitas y adquiridas. El TPH es una práctica de la terapia celular cuyo fin es la sustitución de un sistema hematopoyético alterado por otro sano capaz de reconstituir una hematopoyesis normal.

Las células madre hematopoyéticas (CMH) o progenitores hematopoyéticos (PH) se definen como aquéllas capaces de repoblar, a largo plazo, todos los linajes hematopoyéticos cuando son trasplantadas a receptores sometidos a un tratamiento mieloablativo que permita su injerto. El TPH es un procedimiento mediante el cual, estas células precursoras son infundidas para restaurar la función de la médula ósea (MO). Esta puede estar parcial o completamente afectada debido a enfermedades propias de la misma o como consecuencia de enfermedad secundaria (1).

El TPH se realiza tras la administración de un tratamiento de acondicionamiento quimioterápico, que se lleva a cabo como parte de la terapia en múltiples enfermedades hematológicas malignas, así como en otras enfermedades oncológicas y autoinmunes. En función del donante, se pueden diferenciar dos tipos principales de TPH (figura 1): el trasplante autólogo (Auto-TPH) y el trasplante alogénico (Alo-TPH). A su vez, la obtención de los PH se podrá obtener de diferentes fuentes, clasificándolo entonces en función de la misma en: progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (SP), MO o trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU)(2).

		Origen PH	
Autólogo		MO/SP	
Alogénico	Familiar	Singénico (gemelos univitelinos)	MO/SP
		Hermano HLA idéntico	MO/SP
		Haploidéntico /1 incompatibilidad HLA	MO/SP
	No emparentado	HLA idéntico	MO/SP/TSCU
		1 incompatibilidad HLA	MO/SP

Figura 1. Tipos TPH

En el Alo-TPH, las células madre proceden de otro individuo (donante compatible). Habitualmente el donante es un familiar del paciente (casi siempre un hermano); cuando no existe parentesco entre donante y receptor se dice que es un trasplante de donante no emparentado.

El Alo-TPH es posible gracias a la identificación y descripción del sistema HLA (Antígeno Leucocitarios Humanos), el complejo mayor de histocompatibilidad. Los genes del HLA se encuentran en el cromosoma 6 y se heredan como haplotipos, La probabilidad de ser HLA idénticos de 2 hermanos es del 25%, incluyendo otros familiares o disparidades menores. Se considera posible encontrar un donante familiar compatible en un tercio de los pacientes. Las moléculas codificadas en esta región intervienen en la inmunidad innata y en el sistema inmune antígeno-anticuerpo. Hay dos clases de moléculas HLA: las de clase I (formadas por los antígenos HLA-A, HLA-B y HLA-C) y las de clase II (que incluyen los antígenos HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP). Cada locus presenta dos alelos. Los alelos se agrupan en el cromosoma formando haplotipos. Todo individuo hereda la mitad de estos antígenos de su padre y la otra mitad de su madre (3).

Este tipo de TPH es realizado entre dos individuos con diferencias genéticas, pero lo más idénticos posibles respecto al sistema HLA. Existen diferentes posibilidades de Alo-TPH en función de esta identidad (figura 1) (3):

- Hermanos HLA idénticos: idénticos en los HLA de clase I y clase II. Es la situación óptima. Sólo ocurre en un 25-30% de los pacientes.
- Hermanos o familiares parcialmente idénticos: Difieren en 1 ó 2 locus. Existe una mayor probabilidad de complicaciones por aumento de incidencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH).
- Donantes haploidénticos comparten un haplotipo de HLA con el paciente, suelen ser el padre o la madre. El riesgo de EICH es mucho mayor por ello es llevado a cabo con depleción de linfocitos T con profilaxis.
- Donantes no emparentados: Se obtienen a partir de registros internacionales de donantes MO. Son idénticos en todos los locus del HLA. Es el trasplante con mayor riesgo de complicaciones.

Este tratamiento ofrece muchas posibilidades, sin embargo, es también un procedimiento complejo que se asocia con frecuencia a complicaciones que pueden comprometer la vida del paciente. El Alo-TPH se utiliza primordialmente en las leucemias. leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfocítica aguda (LLA), síndromes proliferativos, enfermedades mieloproliferativas, linfomas y mieloma múltiple.

A excepción de ciertos estadios de la LMA, enfermedades linfoproliferativas y ciertas enfermedades autoinmunes, el Alo-TPH es la única opción de tratamiento

En el Auto-TPH las células madre proceden del propio paciente. Este es un procedimiento más sencillo que el Alo-TPH y con menos complicaciones; si bien, en determinadas enfermedades, la probabilidad de curación es inferior. El Auto-TPH se utiliza primordialmente en las discrasias de células plasmáticas, linfomas, enfermedad de Hodgkin, tumores sólidos y enfermedades autoinmunes. En el caso de la mayoría de las leucemias y hemopatías congénitas no neoplásicas este procedimiento no es efectivo (4).

El mieloma múltiple ha sido la indicación que ha supuesto la mayoría de los Auto-TPH en el año 2020 en nuestro país. (ver figura 2)

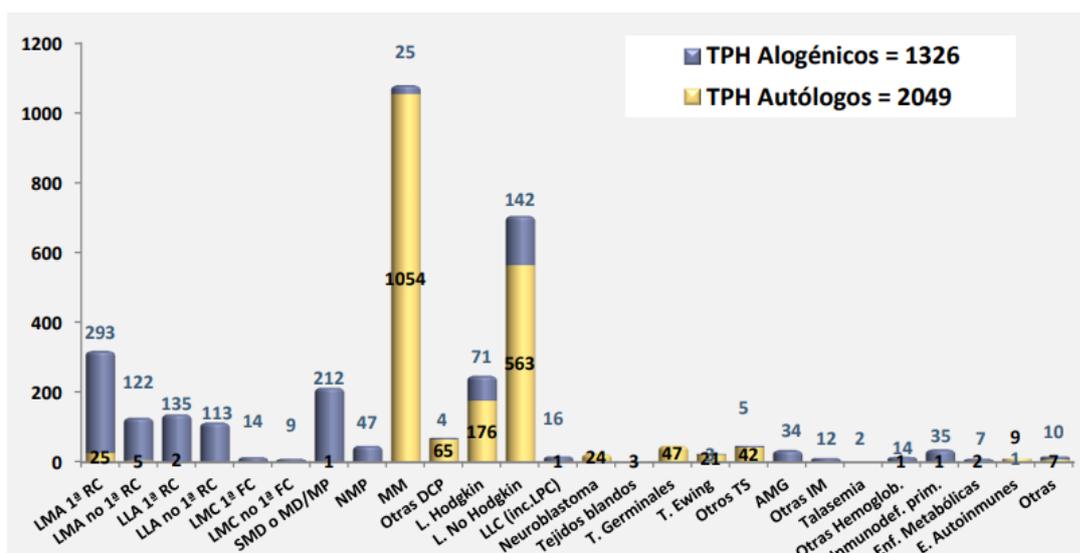


Figura 2. Indicaciones de TPH autólogos y alogénicos. 2020 (Memoria ONT)

2.2. Secuencias de un TPH:

La secuencia de acontecimientos varía según se trate de un Auto-TPH o Alo-TPH, pero en ambos casos las etapas son las mismas: (5)

1. **Obtención de progenitores hematopoyéticos:** Se trata del procedimiento para obtener los PH, ya sea de MO, SP o TSCU. Se criopreservan y están disponibles para el receptor en una cantidad suficiente para asegurar el prendimiento. Hasta la fecha, el recuento de las células CD34+ es el parámetro más importante para determinar la calidad del injerto. El CD34+ se expresa en la membrana del 1.4% de las células nucleadas de la médula ósea humana y contiene la práctica totalidad de la capacidad de repoblación hematopoyética.

2. **Manipulación del injerto:** Procedimiento orientado a eliminar células tumorales ex vivo, selección de PH CD34+, eliminar linfocitos T, disminuir glóbulos rojos en caso de incompatibilidad de grupo sanguíneo o disminuir los volúmenes que se van a criopreservar. Es optativo para cada caso en particular.

3. **El acondicionamiento:** Tratamiento que recibe el paciente como preparación para el trasplante y cumple dos funciones: tratar de eliminar toda la enfermedad cuando se trata de una neoplasia y permitir que injerten las células hematopoyéticas trasplantadas al suprimir la médula y el sistema inmunitario del paciente. Actualmente no hay evidencia de la superioridad de ningún régimen de acondicionamiento respecto a otro, por lo que normalmente cada centro define los que va a utilizar. Habitualmente consiste en la administración de quimioterapia, asociada o no a radioterapia, a altas dosis. (3)

Dependiendo de la intensidad del acondicionamiento, se clasifican en tres grupos:

- *Acondicionamiento mieloablativo (MA):* Es el acondicionamiento convencional. Incluye dosis altas de radioterapia y/o quimioterapia con agentes alquilantes también a altas dosis. Proporcionan un efecto tumoral máximo, pero se asocian a elevada toxicidad no hematológica. En él existe un quimerismo completo al prendimiento (100% de las células detectadas son del donante).
- *Acondicionamiento de intensidad reducida (RIC):* En los últimos años se ha ido desarrollando este tipo de acondicionamiento que consiste en la administración de regímenes de quimioterapia a dosis más bajas para que el paciente tenga una mejor tolerancia, y se incrementa la intensidad de la inmunosupresión para evitar el rechazo. Se consigue efecto mieloablativo con reducción de dosis y toxicidad menor. La eficacia del RIC no está tan demostrada como los MA pero este tipo de trasplante sería una opción de tratamiento en aquellas personas que por su edad o condición física no son candidatas a un trasplante MA como los pacientes en edades avanzadas o los que ya han recibido antes un TPH. Uno de los principales inconvenientes es el mayor riesgo de recaída, planteando inquietudes sobre la utilidad. En este caso el quimerismo al prendimiento es variable según intensidad.

- *Acondicionamiento no mieloablativo (NMA)*: Causan una citopenia mínima y se pueden administrar sin el soporte de la infusión de PH (6).

En todos los pacientes que son candidatos a TPH debe evaluarse la respuesta de la enfermedad tras el tratamiento de quimioterapia/radioterapia aplicado y previo al acondicionamiento. En función de cada enfermedad, los criterios de respuesta serán diferentes. Todas se basan en los resultados obtenidos tras la realización de distintas pruebas complementarias, como son: la tomografía por emisión de positrones (PET/CT); biopsias con técnicas basadas en la Inmunohistoquímica e Inmunofijación y/o presencia de células en MO, entre otros.

En general, todos los criterios de evaluación utilizan las mismas categorías de respuesta: respuesta completa (RC); respuesta completa estricta (RCs), respuesta parcial muy buena (MBRP), respuesta parcial (RP), respuesta mínima (RM); enfermedad progresiva (EP), y enfermedad estable (EE).

En el caso del mieloma múltiple hay distintos tipos, uno de los criterios de respuesta más utilizados son los *Criterios de Respuesta IMWG “estándar”* (7), basados en diferentes pruebas (ver figura 3) que llevan a las distintas clasificaciones.

La *clasificación de Lugano* (8) es el sistema de estadificación actual utilizado para los linfomas. Se basa en el sistema de estadificación de Ann-Arbor, que se desarrolló originalmente para el linfoma de Hodgkin en 1974 y se modificó en 1988. Este sistema de estadificación se centra en el número de sitios tumorales (nodales y extranodales) y su ubicación.

Los criterios de respuesta de las leucemias varían en función de tipo, pero todas fueron definidas acorde a los *criterios de European Leukemia Net (ELN)* (9).

4. **Infusión de PH:** Los PH son descongelados e infundidos al paciente. Ese día se considera el día 0 del trasplante.

5. **Aplasia post-trasplante:** Periodo post-infusión en el que el paciente se encuentra aplásico. Como cursa con agranulocitosis prolongada, requiere de cuidados en unidades especializadas para su soporte.

6. **Prendimiento (recuperación hematológica):** A partir del día 10-14 post-infusión de PH aparecen los primeros leucocitos, reticulocitos y plaquetas del paciente. Más rápida con PH de sangre que de MO.

TIPO DE RESPUESTA	CMs	CMo	IFs	IFo	CP en MO	IHQ/CMF	Plasmocitomas	Ratio CLLs
RCs	Negativo				<5%	Negativo	No	Normal
RC	Negativo				<5%	NA	No	NA
MBRP	Reducción >90%	<100 mg/24 h	Positivo	NA	NA		NA	
RP	Reducción >50-89%	Reducción >90% y/o <200 mg/24 h		Reducción >50% (si al diagnóstico >30%)	Reducción >50% del tamaño del plasmocitoma			
EE	No cumple criterios RCs, RC, MBRP, RP ni EP.							

CLLs: cadenas ligeras libres en suero; CMF: citometría de flujo; CMo: componente monoclonal en orina; CMs: componente monoclonal en suero; CP: células plasmáticas; EE: enfermedad estable; IFo: inmunofijación de orina; IFs: inmunofijación de suero; IHQ: inmunohistoquímica; MBRP: muy buena respuesta parcial; MO: médula ósea; NA: no aplica; RC: respuesta completa; RCs: respuesta completa estricta; RP: respuesta parcial.

Figura 3. Criterios de Respuesta IMWG “estándar

2.3. Principales complicaciones derivadas del TPH

El TPH es un procedimiento terapéutico antineoplásico agresivo, que ejerce toxicidad y afecta a diferentes órganos y sistemas. Las complicaciones del TPH dependen de diversos factores, destacando el tipo de acondicionamiento, y su intensidad (2,10). Pueden ser muchas y muy variadas, dependiendo de múltiples factores entre los que hay que destacar (3):

- *Tipo de TPH:* Las complicaciones en un Auto-TPH son menores que en un Alo-TPH puesto que los progenitores hematopoyéticos proceden del propio paciente y se evita el rechazo por parte del sistema inmunitario y los consiguientes efectos adversos no deseados.
- *Enfermedad de base:* más problemas las enfermedades neoplásicas.
- *Situación de la enfermedad:* peor cuanto más avanzada esté.
- *Tratamiento de acondicionamiento:* según intensidad y esquemas empleados.
- *Edad y condición física del paciente:* a mayor edad y peor condición física, más complicaciones.

Las complicaciones del TPH se clasifican atendiendo al periodo de presentación, considerándose tres fases (3). En la Figura 4 se representan las principales complicaciones en función del tiempo respecto al prendimiento del injerto.

✓ *Fase de acondicionamiento y aplasia medular.* Dura aproximadamente 3 semanas que es el tiempo que tarda en recuperarse la función medular. Las complicaciones incluyen las directamente derivadas del tratamiento de acondicionamiento y las producidas por la situación de aplasia

✓ *Fase temprana post-injerto.* Esta fase incluye el periodo comprendido entre la recuperación de la función medular y los 3 meses postrasplante y se caracteriza fundamentalmente por dos tipos de complicaciones: las infecciones y la EICH.

✓ *Fase tardía post-injerto.* Es la que va desde los 3 meses postrasplante hasta el año, que es cuando se reconstituye el sistema inmunitario del paciente.

La fase de aplasia medular dura entre 2-4 semanas (SP<MO<TSCU). El uso de factores estimulantes de colonias (G-CSF) con el propósito de acortar la duración de la neutropenia, se ha estandarizado en muchos de los protocolos de trasplante. Los requerimientos transfusionales son frecuentes en este período.

La administración de G-CSF desde el día +5 postinfusión a dosis de 5 µg/kg día puede acelerar el tiempo de recuperación de neutrófilos, alcanzándose cifras de neutrófilos >500 de tres a seis días más rápido.

El uso profiláctico de G-CSF ha demostrado reducir el riesgo, la severidad y la duración de la neutropenia y, con ello, puede prevenir el desarrollo de infecciones y neutropenia febril. Cada vez es más extendido su uso en los pacientes sometidos a acondicionamiento MA seguido de alo-TPH ya que se consideran que estos pacientes presentan un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada. Sin embargo, hay menos evidencia en el valor de su uso en auto-TPH, y aunque en algunos estudios se ha visto que se acorta el periodo de neutropenia, no está claro su valor para disminuir los días de fiebre, el uso de antibióticos y los días de hospitalización(11).

En el caso del Alo-TPH, el periodo desde el prendimiento al día +100 post-trasplante es crítico. La recuperación inmunológica en Alo-TPH requiere un periodo largo, de al menos 6–12 meses. Por ello es necesario tratamiento inmunosupresor para prevenir la reacción injerto contra huésped y/o paciente contra injerto que condiciona que los pacientes con este tipo de trasplantes tengan un elevado riesgo de infecciones oportunistas bacterianas, fúngicas y virales graves en los meses posteriores al TPH.

En el Auto-TPH es raro observar complicaciones graves una vez se ha producido el prendimiento. De manera ocasional, puede aparecer fiebre secundaria asociada a infecciones por el catéter venoso central o de las vías respiratorias inferiores, bacterianas o fúngicas.

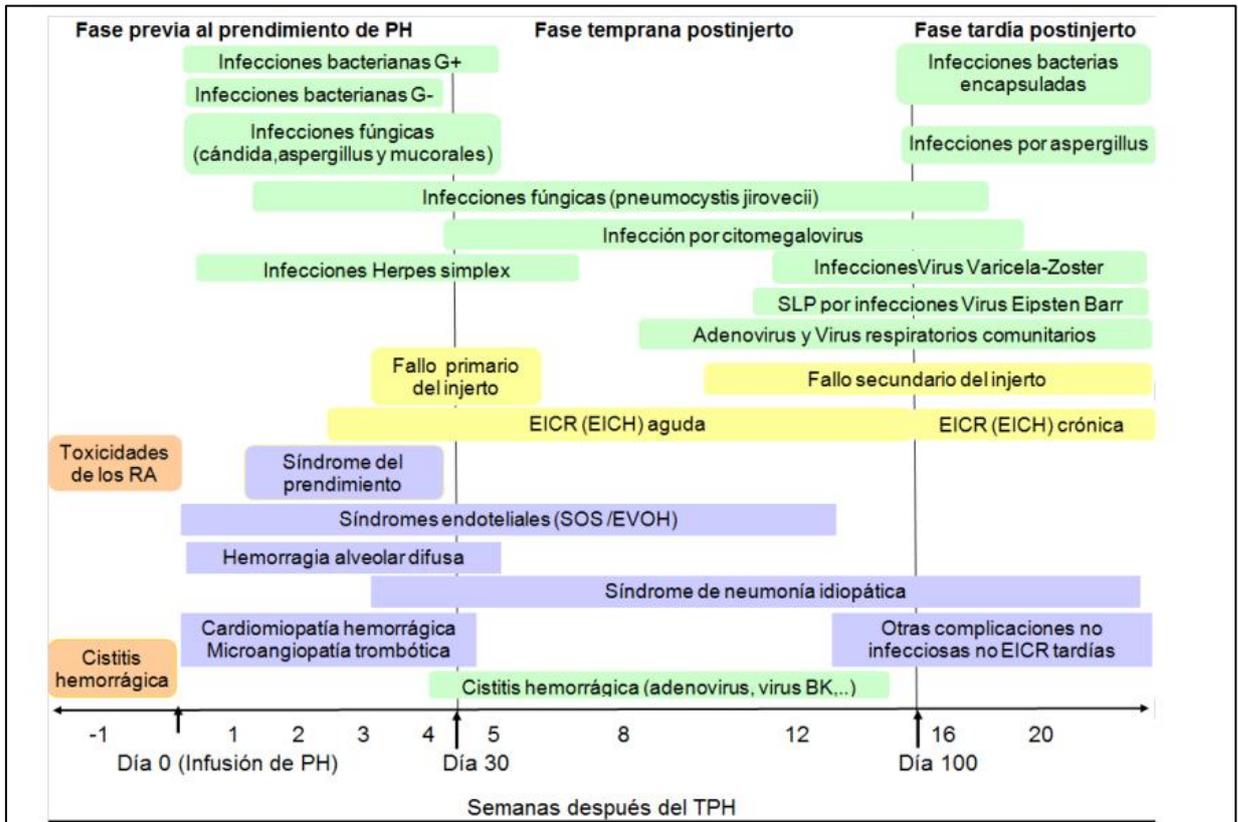


Figura 4. Cronología de las complicaciones de un TPH

2.3.1. Complicaciones digestivas

Las complicaciones digestivas del acondicionamiento suelen ser las más tempranas en aparecer en el TPH, ya que este procedimiento induce grandes cambios a nivel gastrointestinal. Esto se debe al efecto citotóxico directo de la quimioterapia sobre las células del tracto digestivo y el estado de inmunosupresión prolongado al que se someten estos pacientes (2).

La afectación gastrointestinal produce: náuseas, vómitos, mucositis, diarrea, dolor y hemorragias. Todas ellas pueden requerir medidas de soporte tan importantes como el uso de analgésicos potentes y de nutrición parenteral (NP).

La mucositis es la inflamación de la superficie mucosa que recubre el interior del tracto digestivo, siendo la boca, la garganta y el esófago las zonas más afectadas. Es un problema muy frecuente y que causa molestias importantes a los pacientes. Puede ser la causa de retraso o reducción de dosis de quimioterapia además de dificultar la nutrición del paciente y, por tanto, puede influir en las posibilidades de curación de la enfermedad neoplásica.

La incidencia y gravedad de la mucositis depende del tipo de tratamiento antineoplásico y de factores relacionados con el paciente. Los picos de mayor incidencia de mucositis se dan entre el día +6 y +12, y la resolución coincide con el injerto. Aparece en aproximadamente el 40% de los que reciben quimioterapia convencional y en más del 70% de los pacientes tratados con quimioterapia intensiva y TPH. (12). En ocasiones, se pueden presentar complicaciones digestivas graves llegando a producir íleo paralítico, colitis neutropénica o la tiflitis.

Hasta hace poco no se conocía ninguna medida eficaz para disminuir su incidencia y gravedad, pero tras la descripción de que el factor recombinante de crecimiento de queratinocitos (KGF) disminuye la incidencia y severidad de la mucositis de pacientes sometidos a auto-TPH en la actualidad se recomienda que se considere su uso en pacientes sometidos a regímenes de acondicionamiento más mucotóxicos. (13)

2.3.2. Complicaciones infecciosas

Los pacientes sometidos a TPH, especialmente aquellos que han recibido Alo-TPH, presentan un riesgo elevado de infección. (14) La incidencia de infecciones en el Auto-TPH será mucho menor que en el Alo-TPH.

El periodo de reconstitución inmunológica postrasplante es muy variable y depende del tipo de trasplante, de la fuente de progenitores (SP o MO), el tipo de acondicionamiento, del grado de histocompatibilidad entre donante y receptor, de la presencia de EICH y del tratamiento aplicado (15).

A partir del día del TPH (día 0), en función de los factores de riesgo antes mencionados, y de la recuperación inmune, se diferencian 3 fases evolutivas y en cada una predomina una determinada infección.

1. *Período neutropénico*. Días 0-30. La neutropenia es el principal factor de riesgo durante este período. El riesgo de infección aumenta con la severidad de la neutropenia (mayor si $< 100 \mu\text{l}$), y con ello la rapidez con que se produce y su duración que oscila entre 2-3 semanas. En esta fase, los patógenos más frecuentes son las bacterias principalmente endógenas y *Cándida spp.* En fases más tardías de neutropenia pueden verse infecciones por microorganismos resistentes, y diarreas producidas por *C. difficile* y *Aspergillus*(16).

2. *Período intermedio*. Días 30-100. Es el periodo que sigue al implante medular, e incluye hasta el tercer mes post-TPH. La inmunodepresión y la EICH aguda, en el caso de los Alo-TPH, son las responsables de las infecciones víricas y fúngicas. Son destacados por su frecuencia, la infección por citomegalovirus (CMV); la cistitis hemorrágica por virus BK o adenovirus, la candidiasis diseminada y aspergilosis. Están relacionados con periodos prolongados de neutropenia (17).

3. *Período tardío* (> 100 días post-TPH). Después de los primeros 100 días, el riesgo de infección depende de la rapidez de la recuperación del sistema inmune, de la intensidad del tratamiento y de la existencia o no EICH crónica. Las infecciones de

periodos tardíos suelen deberse a bacterias encapsuladas (*S. pneumoniae* y *H. influenza*), *Aspergillus*, *Pneumocystis jiroveci* y virus de varicela zoster (VVZ) (16).

El Alo-TPH se asocia con un mayor riesgo de infección durante los tres períodos, mientras que en el Auto-TPH, los pacientes suelen ser más vulnerables durante los 2 primeros. En ambos casos, hay cierta predisposición a sufrir complicaciones infecciosas hasta que no se llega a la total recuperación inmune de las células B y T. La recuperación de las células T se puede ver retrasada por terapias supresoras de linfocitos T (glucocorticoides en dosis altas, anticuerpos anticélulas T, análogos de purina); EICH y la recepción de un injerto con depleción de linfocitos T, entre otros (18).

2.3.2.1. Infecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas se presentan en el período inmediato postrasplante, suponen más del 90% de las infecciones observadas en la fase de neutropenia y en un 30% de los casos cursan con bacteriemia. Los gérmenes implicados son los mismos que se observan en pacientes neutropénicos por otras causas (19,20).

Los factores de riesgo relacionados con el paciente incluyen: edad avanzada, comorbilidades, baja capacidad funcional y tipo de enfermedad hematológica.

En los últimos años, debido a las aplasias más severas, al uso de sistemas de acceso venoso permanente y de la profilaxis antibiótica con fluoroquinolonas, las infecciones causadas por gramnegativos han disminuido y se han visto aumentadas las originadas por grampositivos (68% de los casos) (15,16) y en particular estafilococos coagulasa-negativos, cuyo origen se encuentra en el catéter. Aunque es difícil definir la incidencia de la infección de catéter en estos pacientes, podría estar alrededor de 11,5 por cada 1.000 días de catéter. Estas infecciones presentan una escasa mortalidad (< 5%).

Las infecciones por bacilos gramnegativos (*E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*) se originan en el tracto gastrointestinal del paciente y predominan en la fase neutropénica. En los últimos años, en parte debido a la profilaxis con fluoroquinolonas, se detectan resistencias a las mismo, y por productores de BLEE. (21)

Aproximadamente la mitad de los pacientes trasplantados presentan diarrea, y el *Clostridium. difficile* es responsable del 15% de las mismas, habiéndose descrito brotes en unidades de trasplante (21).

2.3.2.2. Infecciones fúngicas

Los pacientes sometidos a TPH presentan un riesgo elevado de sufrir infecciones fúngicas, especialmente en caso de neutropenia prolongada, presencia de EICH y en tratamiento con glucocorticoides. La prevalencia de las infecciones fúngicas invasivas (IFI) durante las últimas dos décadas, en estos pacientes, oscila en torno al 31%. Los hongos hallados con mayor frecuencia son *Candida spp.* y *Aspergillus spp.*

La incidencia de candidemia en el TPH es inferior al 5%, y aparece en el periodo de neutropenia. En los últimos años y en relación con el uso de profilaxis con fluconazol, ha disminuido considerablemente la incidencia de estas infecciones y la mortalidad asociada. La infección por *Aspergillus spp.* tiene una incidencia alrededor del 8,9% (19). *Aspergillus fumigatus* se mantiene como la primera causa de IFI en el paciente receptor de Alo-TPH. (22).

2.3.2.3. Infecciones víricas

La infección viral en este tipo de pacientes sigue un patrón secuencial según la fase de recuperación del estado inmunológico. Esto es evidente en la reactivación de los herpesvirus, especialmente el CMV y el virus de Epstein-Barr. Aunque la reinfección por virus herpes es muy frecuente en la fase de neutropenia previa al injerto, raramente ocasiona problemas clínicos debido al uso profiláctico del aciclovir.

La infección por CMV puede aparecer hasta en el 80% de los receptores de TPH. El período de máximo riesgo comprende desde el día 30 hasta los 80-120 días post-TPH. Actualmente, con las estrategias de profilaxis y tratamiento anticipado, la incidencia de enfermedad se ha reducido hasta un 5-10% (23).

2.3.3. Enfermedad injerto contra huésped

La EICH es una complicación potencialmente mortal relacionada con los Alo-TPH. Es la primera causa de morbilidad y mortalidad en los receptores de células hematopoyéticas.

El origen del EICH es el reconocimiento como extraños de los antígenos de histocompatibilidad de los tejidos del receptor, por parte del sistema inmunitario (linfocitos T) procedente del donante. En cada tipo de EICH, se pueden ver afectados uno o varios tejidos con mayor o menor intensidad (figura 5).

De manera clásica la EIHC se divide en:

- *EIHC aguda*: Se suele manifestar en los primeros 100 días del trasplante y sus principales órganos diana son la piel, el hígado y el aparato digestivo y, en cada caso, se afectan uno o varios de ellos con mayor o menor intensidad. Su incidencia oscila entre el 5 y el 80% de los Alo-TPH, en función de los factores de riesgo.
- *EICH crónica*: Se puede manifestar en cualquier momento, desde a partir del día +70 del trasplante hasta años después del trasplante, y puede afectar, con mayor o menor gravedad, a la gran mayoría de órganos y sistemas; en ocasiones, se asemeja a enfermedades autoinmunes. Su incidencia oscila entre el 30 y el 80% de los Alo-TPH, en función de los factores de riesgo. El riesgo de desarrollar EICH crónica aumenta con la gravedad de la EICH aguda.

Aunque tradicionalmente la EICH era clasificada como aguda sí se presentaba antes del día +100 y EICH crónica sí aparecía después, esa clasificación ha quedado obsoleta y actualmente la clasificación por estadios (0 a IV) se basa en criterios clínicos, no cronológicos (24).

La EICH clínicamente se manifiesta por daño tisular que afecta fundamentalmente a 3 órganos diana:(25)

– Piel: produce un cuadro eritematoso que suele comenzar por las palmas de las manos y las plantas de los pies pero que puede extenderse por todo el cuerpo, produciendo una eritrodermia generalizada, con aparición incluso de ampollas.

– Hígado: produce una ictericia obstructiva, con importante aumento de la bilirrubina y discreto aumento de transaminasas.

– Intestino: se produce un daño a nivel de la mucosa gastrointestinal, en forma de mucositis, que en las formas más graves se puede asociar a una diarrea, producida por la destrucción de las criptas intestinales. También se manifiesta como anorexia, intolerancia alimentaria, náuseas y vómitos. La EICH digestiva ocurre en un 16-25% de los pacientes, pudiendo afectar a toda la mucosa del tracto digestivo. (2)

A. Grado de afección por órganos de la EICH aguda					
Hígado	+	Bilirrubina 2-3 mg/dl			
	++	Bilirrubina 3,1-6 mg/dl			
	+++	Bilirrubina 6,1-15 mg/dl			
	++++	Bilirrubina > 15 mg/dl			
Digestivo	+	Diarrea > 500 ml o > 30 ml/kg/día o EICH proximal			
	++	Diarrea > 1.000 ml o > 60 ml/kg/día			
	+++	Diarrea > 1.500 ml o > 90 ml/kg/día			
	++++	Diarrea > 2.000 ml/día o dolor abdominal cólico +++/ileo			
Piel	+	Eritema maculopapular < 25% de la superficie corporal			
	++	Eritema maculopapular 25-50% de la superficie corporal			
	+++	> 50% o eritrodermia			
	++++	Eritrodermia generalizada con vesículas y/o descamación			
B. Índice de gravedad de la EICH aguda (IBMTR)					
Índice	Piel (grado)	Hígado (grado)	Digestivo (grado)		
A	+	0	0		
B	++	o +/++	o +/++		
C	+++	o +++	o +++		
D	++++	o +++++	o +++++		
C. Gradación clínica de la EICH aguda (Glucksberg)					
Grado	Piel (grado)	Hígado (grado)	Digestivo (grado)	Afección del estado general	
I	+/++	y 0	y 0	y	0
II	+/++/+++	y +	y/o +	y/o	+
III	++/+++	y ++/+++	y/o ++/+++	y/o	++
IV	++/+++/++++	y ++/+++/++++	y/o ++/+++/++++	y/o	+++
D. Gradación clínica de la EICH crónica					
Grado	Afección				
Limitada	Cutánea localizada y/o hepática (salvo formas histológicamente avanzadas)				
Extensa	Resto				

Figura 5: Gradación clínica del EICH (25)

De acuerdo con la severidad de afectación de cada uno de estos órganos diana se clasifica en estadios (0 a IV), considerándose severa cuando hay un grado III-IV.

2.3.4. Enfermedad venooclusiva hepática

La enfermedad venooclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal (EVOH/SOS) es una complicación temprana grave relacionada con la toxicidad hepática que ocasiona el régimen de acondicionamiento previo al TPH (26) produciendo un daño en las células epiteliales sinusoidales del hígado. Se caracteriza por aumento de bilirrubina e ictericia, asociado a hepatomegalia, edemas generalizados y ascitis

Es una complicación potencialmente mortal que puede darse tanto en Alo-TPH, como en Auto-TPH (27). También se ha reconocido cada vez más que ocurre como consecuencia de quimioterapias de alta intensidad en el entorno de no trasplante, a menudo en bebés. y niños pequeños (28).

Se calcula que la incidencia media de la EVOH en poblaciones post-TPH es del 13,7 % en general, aunque los informes de prevalencia varían ampliamente, del 0 al 62 %, en estudios individuales. La disfunción multiorgánica ocurre entre un 25-30% de los pacientes con EVOH, cuya combinación puede estar asociado con una tasa de mortalidad >80 % posterior al TPH (29).

Los pacientes que presentan EVOH, con frecuencia, se encuentran en una situación de gravedad, y precisan soporte nutricional por vía parenteral muy específico con restricción de líquidos y sodio, y emulsiones lipídicas ajustadas la elevada frecuencia de hipertrigliceridemia por la hepatopatía (30).

2.4. Desnutrición en el paciente hematológico candidato a TPH

La desnutrición es frecuente en todos los pacientes con cáncer, y afecta negativamente a la evolución de la enfermedad. Aunque su prevalencia, no está bien establecida. Algunos estudios demuestran que un 27% de este grupo de pacientes sufren desnutrición o riesgo nutricional (31).

En la aparición de la desnutrición contribuyen, por una parte, el tratamiento administrado y su intensidad por el elevado estrés metabólico que origina, y por otro, los posibles efectos secundarios del mismo, especialmente, los efectos adversos a nivel del tracto gastrointestinal que pueden dificultar la ingesta, digestión y absorción de nutrientes. Además, la propia enfermedad de base también contribuye al estado de desnutrición calórico-proteico. La desnutrición puede ser causa de un deterioro de la

calidad de vida, de un aumento de las complicaciones y de una disminución de la supervivencia. En definitiva, la desnutrición origina un aumento importante de morbimortalidad en los pacientes con neoplasias que reciben un TPH.

Por ello se debe establecer una estrategia sistemática de evaluación del estado nutricional del paciente mediante: parámetros bioquímicos y antropométricos, cuantificación de la capacidad de ingesta oral y la tolerancia, así como vigilancia de las complicaciones derivadas del tratamiento y de la propia enfermedad que puedan afectar el estado nutricional a lo largo de la evolución de la misma, con el fin de establecer las recomendaciones nutricionales adecuadas para cada tipo de paciente (32). En la figura 6, se puede observar el algoritmo de evaluación nutricional en el paciente oncológico, propuesto por Gómez-Candela *et al* (30), donde se recoge las recomendaciones nutricionales adecuadas a cada situación.

El período para el inicio del soporte nutricional viene determinado por la capacidad de ingesta del enfermo. Hay grupos que plantean el inicio precoz, como máximo el día cero de TPH, y otros recomiendan en el día +3 post-TPH, que es el momento en que el que hay mayor afectación gastrointestinal y disminuye notablemente la ingesta. La importancia del tratamiento nutricional previo al trasplante no ha sido suficientemente investigada, al igual que el comienzo precoz. Por ello, el momento del inicio del soporte nutricional será similar al de cualquier otro paciente con una enfermedad grave (33).

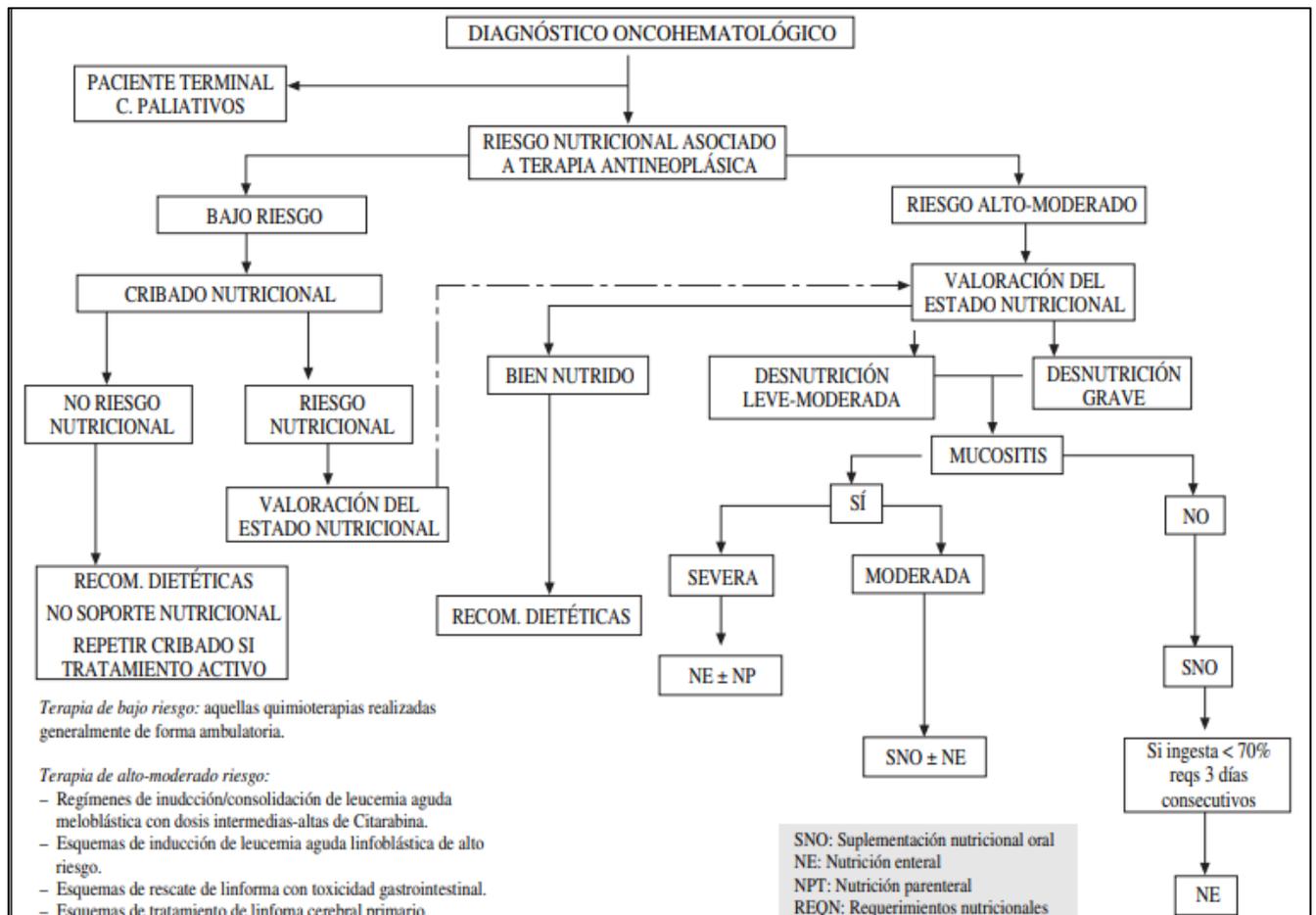


Figura 6: Algoritmo de evaluación nutricional en el paciente oncohematológico (30)

Los objetivos del soporte nutricional del paciente oncohematológico incluyen:

- ✓ Evitar la desnutrición y las complicaciones que se derivan.
- ✓ Mejorar el estado nutricional de los pacientes previamente desnutridos.
- ✓ Mejorar la tolerancia del tratamiento aplicado y permitir que se lleve a cabo en el momento establecido y con dosis/duración requerida para así favorecer su eficacia.
- ✓ Finalmente, mejorar la calidad de vida del paciente.

En el caso del paciente trasplantado, habría que tener en cuenta el tipo de trasplante realizado y la intensidad del régimen del acondicionamiento. En el caso del alo-TPH y del MA, que son los más agresivos, en la mayoría de los casos se requerirá

soporte nutricional, a lo largo de la evolución del TPH, estando demostrada su eficacia (33). Sin embargo, en el caso de los Auto-TPH, la ingesta oral suficiente se mantiene en un alto porcentaje, sin llegar a requerir soporte nutricional en muchos casos (34).

La suplementación nutricional en cualquiera de sus vías puede ser eficaz para aumentar el aporte de macro y micronutrientes en el paciente oncohematológico que no puede cubrir los requerimientos nutricionales con la dieta oral.

2.4.1. Nutrición enteral

El uso de nutrición enteral (NE) está indicada en aquellos pacientes que tienen tracto gastrointestinal funcionante, pero que están desnutridos y que no consiguen cubrir sus requerimientos nutricionales por vía oral exclusiva. La NE, en comparación con la NP, es más fisiológica, preservando la integridad funcional con beneficios inmunológicos y una menor tasa de translocación bacteriana. Además, en los pacientes oncohematológicos, tiene numerosas ventajas tales como una menor incidencia de diarrea e hiperglucemias; menor riesgo de EICH grave y de infecciones. Por último, también cabe destacar que requiere un menor coste y tiene una tasa menor de complicaciones que la parenteral con un uso más eficiente de los nutrientes. (35) (36)

Sin embargo, existe gran controversia sobre su eficacia en paciente con TPH ya que su uso está limitado por la disfunción gastrointestinal asociada a la toxicidad de los tratamientos antineoplásicos, a la trombocitopenia y a la neutropenia. En general, los pacientes sometidos a TPH, no son buenos candidatos a la administración de NE completa, ya que las náuseas, vómitos y la mucositis oro-esofágica la imposibilita, así como la mala tolerancia de las sondas nasogástricas (37).

2.4.2. Nutrición parenteral.

En cuanto a la indicación de NP en pacientes sometidos a TPH, en las Guías Europeas de Nutrición Enteral y Parenteral (ESPEN) se recoge de forma específica, con un grado de recomendación B, que debe indicarse en caso de íleo, mucositis grave y vómitos, y no de forma rutinaria (34). En definitiva, el uso de NP se debe plantear en aquellos pacientes que presentan criterios graves de desnutrición o que están en riesgo importante, así como aquellos que presentan efectos secundarios a nivel digestivo que se prevean como un factor limitante para mantener la vía oral o enteral. La toxicidad gastrointestinal es por tanto el factor limitante para la ingesta oral y la principal indicación de NP (38).

Si se aplican criterios de malnutrición grave (39) , se ha constatado que la NP podría estar indicada en el 37% de los Auto-TPH sin irradiación corporal previa, el 50% de los Auto-TPH con irradiación, el 58% de los Alo-TPH con irradiación y donantes HLA-compatibles y el 92% de los Alo-TPH con irradiación y donantes HLA-no compatibles. Se ha constatado que la NP mejora índices nutricionales, como el peso y la grasa corporales total y que, además, repone minerales, oligoelementos y vitaminas, en el paciente sometido a quimioterapia.

La NP administrada antes del TPH ha demostrado mejoría de parámetros clínicos y disminución de la morbilidad a medio plazo, pero sin efecto sobre la mortalidad, en aquellos pacientes con disminución de peso antes del TPH.(40)

En cuanto al uso de nutrientes específicos en la fórmula de NP de los pacientes sometidos a TPH, la glutamina y diferentes tipos de emulsiones lipídicas se han estudiado a lo largo de los años. El aporte de micro y macronutrientes debe ser tratado de forma individual a la hora del cálculo de requerimientos, si bien, conviene destacar que el paciente sometido a TPH siempre presenta un grado de estrés elevado que habrá que tener en cuenta a la hora de hacer dicho cálculo (41).

2.4.3. Glutamina

La glutamina es un L-alfa aminoácido no esencial, compuesto por 5 átomos de carbono y un grupo amino en el carbono terminal de su estructura química (figura 7) Pertenece a una familia de aminoácidos estructural y funcionalmente relacionados, y dentro de la cual se encuentran el ácido glutámico, la asparagina, el ácido aspártico, la ornitina y lisina (42).

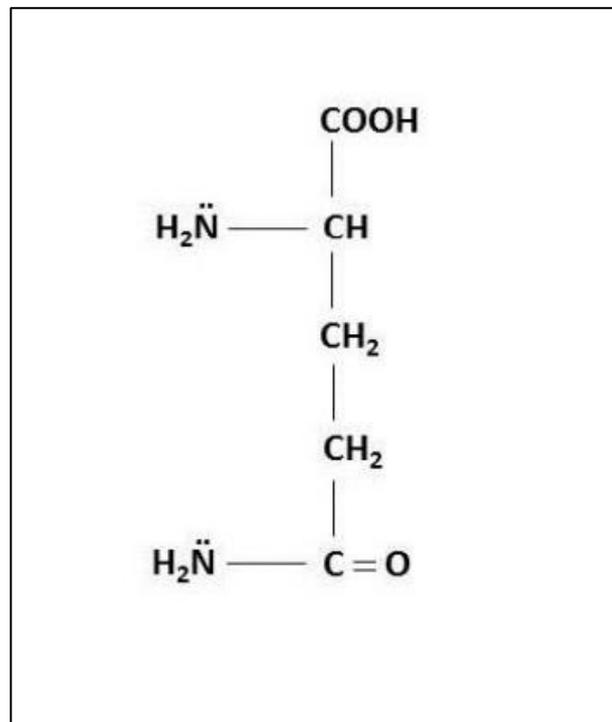


Figura 7. Estructura química de la glutamina.

2.4.3.1. Propiedades químicas de la Glutamina

La glutamina puede obtenerse por medio de reacciones enzimáticas de intercambio de grupo amino, a partir del resto de aminoácidos de su familia (figura 8.)(43). La síntesis ocurre gracias a la actividad de la sintetasa de glutamina y la presencia de ácido glutámico y amonio como precursores. La sintetasa de glutamina se expresa en el músculo esquelético, pero también (aunque en menor grado) en el tejido pulmonar. La aparición de glutamina es contrarregulada por la enzima glutaminasa.(44) Esta enzima hidroliza el sustrato para originar amonio y ácido glutámico, reacción que es esencial en el mantenimiento del balance de nitrógeno. La desaminación de la glutamina ocurre en el intestino, el bazo, las células inmunitarias y los riñones (45)

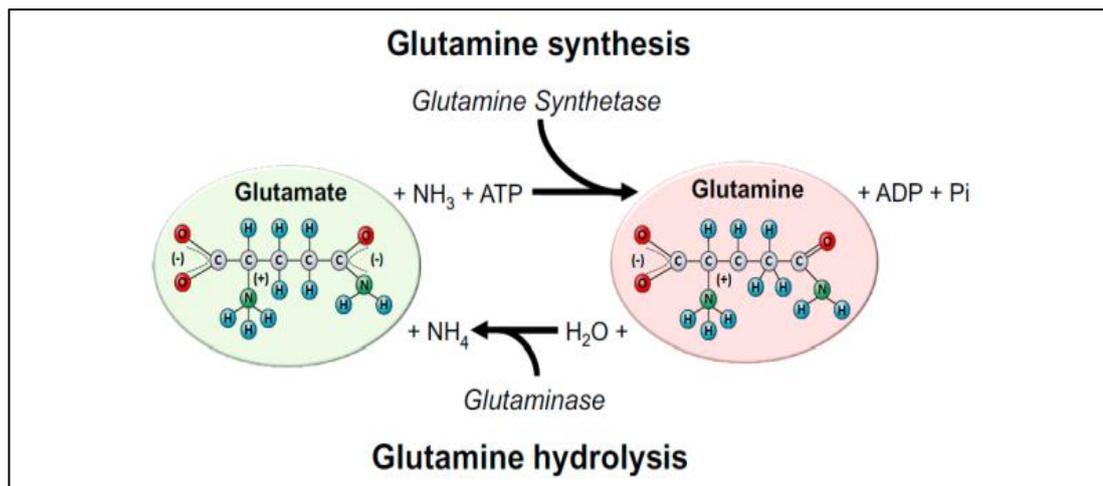


Figura 8: Síntesis e hidrólisis de la glutamina. (43)

Por tanto, no se considera un aminoácido esencial en condiciones normales, aunque es fundamental para la obtención de energía en el ciclo de Krebs. Además, su descomposición genera ácido glutámico y ácido α -cetoglutarico, considerándose este último un metabolito intermedio muy importante del ciclo. (46)

La glutamina es utilizada como fuente de nitrógeno y carbono por varios sistemas biológicos involucrados en la homeostasis del medio interno y la respuesta a la agresión. En su unión de la alanina, la glutamina llega a transportar más de la mitad del nitrógeno que circula en la sangre (47). Por ello, en situaciones de estrés metabólico,

cuando los depósitos disminuyen la glutamina se convierte en un aminoácido semiesencial, ya que la demanda se ve incrementada.

La glutamina es el sustrato principal de los enterocitos y los colonocitos. Los enterocitos muestran una importante actividad glutaminasa, y el consumo de glutamina en las partes altas del intestino delgado es muy elevado, llegando a consumir un 25% del total de la glutamina de todo el organismo (48).

El hígado también es un gran consumidor de glutamina, pero su capacidad para utilizarlo depende de situaciones específicas, como la acidosis sistémica y/o hiperamonemia (49).

Los linfocitos y macrófagos también requieren de la glutamina como sustrato de referencia. Los linfocitos requieren de cantidades elevadas de glutamina para la proliferación y maduración de los mismos; para la expresión de la secreción de citoquinas y para su propia supervivencia en el proceso de inflamación. También forman parte de la síntesis de nucleótidos y NAD⁺ (50). Los macrófagos requieren de la glutamina para la producción de ATP como fuente de energía para la fagocitosis.

2.4.3.2. Funciones biológicas de la Glutamina

La glutamina es el aminoácido no esencial más abundante en la sangre y en el músculo estriado, con un gradiente intracelular marcado, de modo que la concentración intracelular de glutamina es 30 veces superior a la plasmática. Los niveles de glutamina en sangre varían entre 0.6-0.9 mmol/L. En el líquido extracelular se encuentra en concentraciones pequeñas, representa en torno al 2% de su composición; mientras que en el músculo esquelético alcanza hasta un 60% de su composición (51).

El mantenimiento de este gradiente tiene implicaciones fisiológicas importantes: existe un mecanismo activo de transporte a través de membranas, distintos órganos tienen diferentes concentraciones intracelulares de glutamina y este gradiente puede disminuir en condiciones de estrés o enfermedad. La glutamina está involucrada en numerosas vías metabólicas en distintos órganos y sistemas; en el metabolismo intermediario celular, participa en el ciclo de Krebs como donante de grupos hidrogenados. Además, actúa como precursor de la arginina vía estimulación de la

producción hepática de citrulina y alanina, funcionando como precursor de la gluconeogénesis hepática y la amoniogénesis renal. (47)

La glutamina interviene en múltiples procesos celulares, como se puede observar en la figura 9 (52).

- *Precursor de la síntesis de purinas y pirimidinas:* Interviene en la síntesis de nucleótidos al actuar como precursora de las purinas y pirimidinas, y participa en el metabolismo y síntesis del ácido fólico que es determinante en la eritropoyesis medular (53). También actúa como precursor de neurotransmisores, tanto estimulantes como inhibidores de la actividad neuronal.
- *Estimulación de la síntesis de HSP70 (heat-shock-proteins):* la glutamina protege a las células y tejidos de la agresión, disminuyendo el daño tisular, retrasando la apoptosis y estimulando la reparación tisular.
- *Precursor de la síntesis de glutatión:* imprescindible en el mecanismo de protección antioxidante frente a los daños producidos por los radicales libres. (54)
- *Mayor cohesión e integridad de la mucosa intestinal:* manteniendo las uniones intercelulares que la componen. A su vez, promueve la síntesis de aminoazúcares, contribuyendo a la formación de la capa protectora de mucina que recubre la mucosa intestinal.
- *Provisión de energía a las células inmunocompetentes:* La glutamina incrementa la producción de insulina por las células beta del páncreas, mejorando la sensibilidad periférica durante las situaciones de estrés, inflamación y agresión (55)

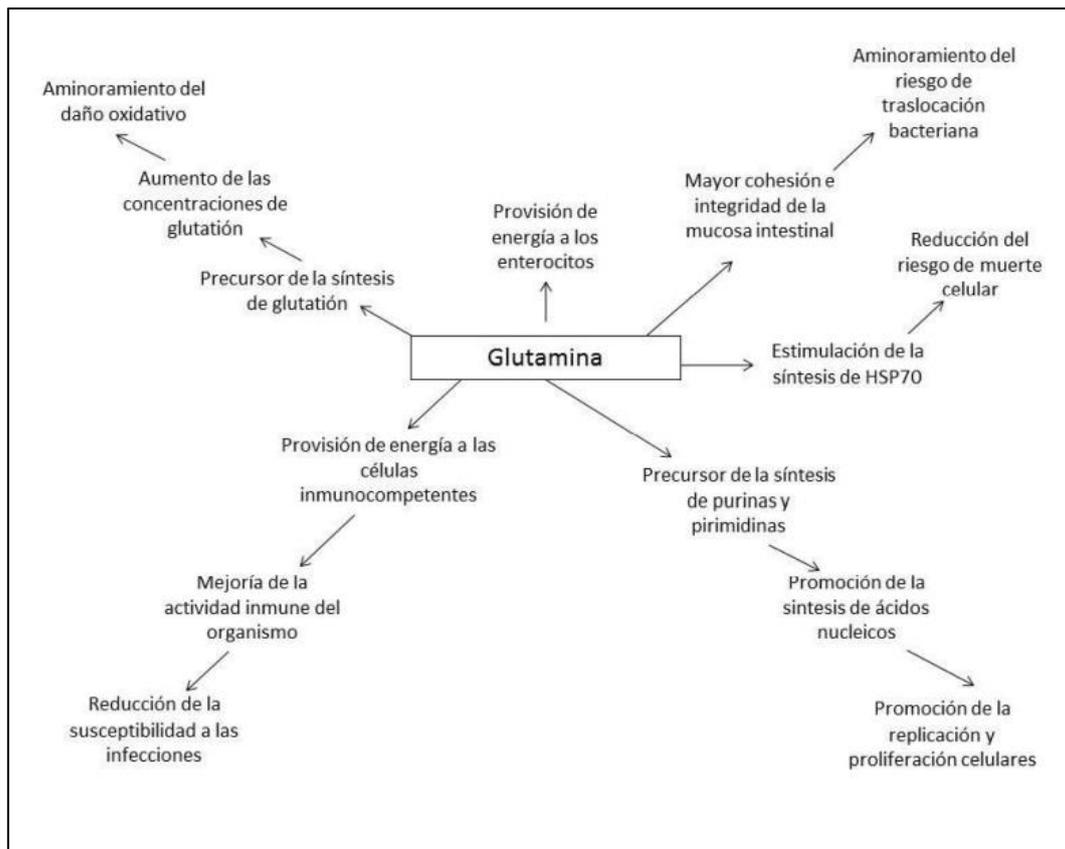


Figura 9: Principales funciones biológicas de la glutamina. (52)

2.4.3.3. Glutamina, estrés metabólico y citorreducción tumoral

Los valores séricos en un paciente sano varían mucho respecto a un sujeto estresado, pudiendo disminuir en este último hasta en un 50% (56). El músculo esquelético y el hígado sostienen un intenso tráfico de nitrógeno gracias al ciclo de la alanina-glutamina (57). Los grandes consumidores de glutamina son el intestino delgado, que consume el 25% del flujo sistémico de glutamina, seguido del hígado y el riñón. En situaciones de estrés, el flujo sistémico de glutamina es desviado hacia el bazo y el intestino delgado para soportar las elevadas tasas de glutaminólisis que demandan las subpoblaciones leucocitarias para su proliferación y expansión. Las cantidades liberadas de glutamina, sin embargo, solo sirven para sostener las concentraciones séricas del aminoácido durante 24 – 48 horas tras la agresión.

La producción endógena de glutamina tampoco alcanza para satisfacer las necesidades que se ven incrementadas por el estrés metabólico. Por tanto la glutamina

descrita inicialmente como un aminoácido no esencial, ya que es sintetizada “de novo” en muchos tejidos, puede ser reclasificada como esencial en ciertas condiciones, como en situaciones de estrés (56). La célula cancerosa consume cantidades ingentes de glutamina, más incluso que las células sanas.

La célula cancerosa es una gran consumidora de glucosa para obtener la energía necesaria para sostener su crecimiento y proliferación. La demanda de energía es tal que la ausencia de glucosa no detiene la actividad metabólica de la célula cancerosa. Las células B linfomatosas son capaces de sostener el ciclo de Krebs solo del consumo de glutamina cuando las concentraciones de glucosa son mínimas o incluso nulas. Las células cancerígenas redirigen el flujo sistémico de glutamina desde los depósitos corporales (músculo esquelético y el intestino delgado) hacia el tumor (58). A medida que el cáncer progresa, el hígado y el músculo esquelético se convierten en exportadores netos de glutamina hacia la periferia, de donde es captada por las células malignas.

Todos los eventos anteriormente citados culminan en la depleción de las concentraciones séricas de glutamina y la disminución del contenido muscular de la misma, y en consecuencia afectando a las distintas funciones biológicas que este aminoácido desempeña, por un lado; y la aparición de complicaciones potencialmente letales como la infección y la sepsis, la disfunción de órganos, y la insuficiencia ventilatoria, por el otro.

La citorreducción tumoral engloba varios procedimientos orientados a la eliminación del cáncer: remoción quirúrgica, quimioterapia, la radioterapia y trasplante de MO (59). Tanto la propia neoplasia como la citorreducción tumoral comprometen el estado nutricional del enfermo, y la capacidad de respuesta ante la enfermedad. La desnutrición, y la depleción de micronutrientes esenciales, en el paciente con cáncer puede originar una peor evolución del proceso, una disminución de la efectividad del tratamiento, una menor tasa de supervivencia, y una mortalidad incrementada. Por ello, en pacientes con neoplasias es obligatorio administrar terapias de apoyo nutricional que aseguren alcanzar los objetivos del tratamiento (60) considerando las principales funciones relacionadas con la glutamina, su uso como suplemento nutricional podría estar justificado en pacientes en situaciones de alto estrés metabólicos, con el objetivo de mejorar su estado nutricional y prevenir complicaciones.

2.4.3.4. Suplementación con glutamina

De acuerdo con el estrés metabólico que se genera en los pacientes sometidos a TPH, y las complicaciones que se pueden presentar, el estado nutricional tiene una importancia vital en este grupo de pacientes, y muchos estudios se han dirigido a la prevención de la desnutrición y a la reducción de las complicaciones.

En muchos trabajos se ha estudiado el uso de la glutamina, por su carácter esencial, en numerosos procesos metabólicos y por los efectos adversos que su déficit origina sobre el estado inmunitario del huésped, la integridad de la mucosa gastrointestinal y el metabolismo proteico y energético del huésped (61)

Es importante destacar que las células neoplásicas metabolizan la glutamina a un ritmo mayor, creando situaciones que sólo se dan en la célula sana en condiciones de anaerobiosis. Esto ha suscitado la teoría de su papel relevante en la estabilización de las células oncológicas controlando la acidificación intracelular (62).

La suplementación con glutamina se ha incorporado en algunos protocolos de citorreducción tumoral para proteger a los tejidos de la agresión, la sepsis, modular la respuesta inflamatoria, y evitar el fallo orgánico (63).

Dado que la glutamina es combustible para los leucocitos, la glutamina tópica/oral/enteral puede contribuir a la cicatrización de la mucosa, no solo por un efecto directo sobre las células epiteliales de la mucosa, sino también por la mejora de la función inmunitaria de la mucosa del huésped y la capacidad para resistir la invasión microbiana (64). Estudios preclínicos han evidenciado el papel protector de la glutamina a nivel intestinal (65). Se postula que puede resultar de gran utilidad para la prevención de la aparición de la mucositis inducida por la quimioterapia y radioterapia, así como otros efectos adversos tales como la cardio y neurotoxicidad (66). Igualmente se ha empleado para la recuperación de las subpoblaciones de neutrófilos durante el NMA, o en la fase injerto del TPH (67)

Para que la glutamina ejerza sus funciones biológicas, su administración exógena debe ser en forma de dipéptido. La suplementación puede ser de forma oral, enteral y parenteral.

En relación a la glutamina oral, las formas más utilizadas en la clínica son los dipéptido: alanil-glutamina o glicinil-glutamina. La glutamina oral se absorbe a nivel

del yeyuno y posteriormente pasa a la circulación portal, siendo captado en su mayoría por el hígado. Un pequeño porcentaje puede alcanzar la circulación general y llegar a los tejidos periféricos (52).

En cuando a la administración parenteral de la glutamina, la infusión intravenosa del dipéptido permitirá alcanzar niveles superiores de glutamina y por tanto su efectividad será mayor que la de la vía oral (68).

Se sabe que la suplementación parenteral con glutamina durante el TPH es segura. El paciente puede tolerar 0.28-0.57g/kg día de glutamina (69). Se ha postulado que la glutamina parenteral puede disminuir la tasa de infecciones tras el TPH, acortar la estancia hospitalaria, mejorar la recuperación de las subpoblaciones linfocitarias, y reducir tanto la gravedad como la duración de la mucositis y por tanto reducir los costes. (70). La administración parenteral parece proteger la barrera intestinal, especialmente en el caso de Alo-TPH, así como la función hepática ayudando a reducir el riesgo de EVOH (71).

Aunque existen diferentes estudios sobre la inclusión de la glutamina parenteral en el apoyo nutricional de los pacientes que han sido sometidos a TPH, sus resultados no son concluyentes. La glutamina ha sido empleada para mantener el estado nutricional del enfermo durante el tránsito por este procedimiento, acelerar el injerto y la proliferación de las subpoblaciones leucocitarias, y tratar de prevenir las complicaciones originadas tras el mismo, especialmente las infecciones oportunistas que pudieran presentar (72). Se han descrito efectos beneficiosos de la suplementación de la glutamina, tanto oral como parenteral, en situaciones de mucositis, vómitos, diarreas y en la neutropenia.

En una revisión bibliográfica realizada por Crowther *et al* (73) y su posterior metaanálisis, incluyendo 17 ensayos con suplementación oral y parenteral de glutamina, se describe que la glutamina puede disminuir la tasa de infecciones y el número de cultivos microbiológicos positivos (74). No se ha podido demostrar de una manera clara un efecto beneficioso tras la suplementación con glutamina en el TPH; aunque algunos estudios prospectivos, sugieren un efecto positivo de la glutamina en cuanto a la estancia hospitalaria, complicaciones infecciosas, mortalidad precoz relacionada con el TPH y el EICH (74,75) otros asociaron su administración con un incremento de recaídas y mortalidad (76,77).

Con todo lo anteriormente descrito, la hipótesis del posible beneficio del uso de la glutamina parenteral en el paciente sometido a TPH, no se ha sustanciado aún, no existiendo datos concluyentes que apoyen que la suplementación parenteral con glutamina sea de indicación universal en los pacientes con TPH, e incluso podría ser perjudicial.

HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

A partir de los antecedentes anteriormente descritos, proponemos como hipótesis si la suplementación de la glutamina en la nutrición parenteral en el paciente sometido a TPH, tiene un efecto beneficioso sobre el estado nutricional, las complicaciones, la mortalidad; la duración de la estancia hospitalaria y de la NP ; y la supervivencia libre de progresión (SLP).

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivos principales:

Analizar el efecto de la suplementación de la glutamina en la NP en pacientes con TPH sobre:

- Estado nutricional del paciente evaluado a través de parámetros bioquímicos y antropométricos.
- Complicaciones asociadas: infecciones, mucositis, diarrea, EICH, EVOH, toxicidad hepática y duración de neutropenia ($N < 500 \text{ cel/mm}^3$)
- Mortalidad en el día+100.

4.2. Objetivos secundarios:

Analizar el efecto de la suplementación de la glutamina en la nutrición parenteral en pacientes con TPH sobre:

- Días de estancia hospitalaria y duración de soporte nutricional parenteral.
- SLP en el día +100

MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Descripción del diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo de pacientes que recibieron NP tras la realización de un TPH en el Hospital Universitario Morales Meseguer (Área de Salud VI de la Región de Murcia) entre los años 2015 y 2020. Todos los pacientes tuvieron los mismos criterios para el inicio y finalización de la NP.

La suplementación se realizó añadiendo un 20% del nitrógeno aportado en la NP, en forma de glutamina, mediante una solución concentrada para perfusión que contiene en 1ml: 200 mg de alanilglutamina (= 82,0 mg alanina, 134,6 mg glutamina), Por tanto, las cantidades no eran fijas, oscilando entre 12-14 gr de glutamina, dependiendo del tipo de nutrición parenteral pautada.

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes sometidos a TPH que recibieron NP con fecha fin de recogida de datos de 31 diciembre 2020.

5.2. Sujetos del estudio

5.2.1. Criterios de inclusión:

- Todos los pacientes sometidos a TPH en el Hospital General Universitario Morales Meseguer de Murcia, que recibieron NP, entre los años 2015-2020.

5.2.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes que se hayan sido sometido a un doble trasplante.
- Pacientes que hayan fallecido durante el periodo de NP.

5.2.3 Población a estudio

Con los criterios anteriormente expuestos, se incluyeron a 117 pacientes con TPH que recibieron NP. Se dividieron en dos grupos, aquellos en los que la NP había sido suplementada con glutamina (años 2015-2017); y los que habían recibido NP no suplementada con glutamina (años 2018-2020). Cada uno de estos grupos fue dividido en función del tipo de TPH (2 subgrupos) y en función del tipo de acondicionamiento (2 subgrupos).

5.3. Variables del estudio

Se determinaron las siguientes variables:

Epidemiológicas

- Edad
- Género

Antropométricas: Al inicio y al fin de la nutrición parenteral

- Altura (m)
- Peso (kg)
- Índice Masa Corporal (IMC)(kg/m²)

Analíticas: Al inicio y al final de la nutrición parenteral

- Albúmina (g/dL)
- Proteínas totales (g/dL)
- Transferrina (mg/L)
- Colesterol total (mg/dl)
- Triglicéridos (mg/dl)
- Linfocitos (cel/mm³),

Clínicas

- Comorbilidades
- Diagnóstico
 - Mieloma Múltiple (MM)
 - Leucemia Linfoide (LL)
 - Leucemia Mieloide (LM)
 - Linfoma de Hodgkin (LH)
 - Linfoma de no Hodgkin (LNH)
 - Otros
- Estado de enfermedad en el trasplante:
 - Respuesta parcial (RP)
 - Respuesta completa (RC)
- Tipo De Trasplante:
 - Alo-TPH
 - Auto-TPH
- Acondicionamiento
 - Mieloablativo
 - No mieloablativo
 - Intensidad reducida
- Complicaciones:
 - Infecciones: criterios clínicos y microbiológicos
 - Mucositis: grado, duración y tratamiento
 - Diarrea
 - EICH: grado (I-IV) y tipo
 - EVOH
 - Toxicidad hepática
- Días de neutropenia ($N < 500(\text{cel}/\text{mm}^3)$)
- Administración de factor estimulante de colonias (C-GSF)
- Días de estancia hospitalaria
- Mortalidad día +100
- SLP día +100

5.4. Análisis estadístico

Los resultados son expresados como medias +/- desviación estándar para las variables cuantitativas y como porcentajes para las cualitativas.

Previa a la aplicación de los contrastes de hipótesis, se comprobó la normalidad de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

El estudio de las diferencias entre variables cualitativas se realizó mediante las pruebas Chi cuadrado de Pearson o exacta de Fisher.

El estudio de las diferencias entre variables cuantitativas y cualitativas se realizó con las prueba T de Student o Mann Whitney en función de si las variables se distribuían o no de forma normal.

El análisis de las diferencias entre variables cuantitativas se realizó con la prueba T de Student para datos apareados o el test de Wilcoxon en función de si las variables se distribuían o no de forma normal.

Todas las comparaciones se realizaron mediante pruebas con contraste bilateral y se consideró valor estadísticamente significativo si $p < 0,05$. El análisis de los datos se llevó a cabo empleando el paquete estadístico SPSS.

5.5. Consideraciones éticas

Como fuentes de información, se consultaron la historia clínica de los pacientes a través del programa informático de historias clínicas Selene ® y su historia clínica en papel.

Los datos fueron utilizados de manera anónima, de tal modo, que cada caso se identificó, en la base de datos, con un código alfanumérico no guardando relación alguna con los datos identificativos del paciente.

Este estudio fue evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Morales Meseguer y autorizado con fecha 14 de Mayo de 2021 (anexo).

5.6. Conflictos de interés

En el presente estudio no hubo conflicto de intereses.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. Perfil de los pacientes

Un total de 170 pacientes de ≥ 18 años se sometieron a TPH en el Hospital General Universitario Morales Meseguer de Murcia, desde el 1 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2020. De ellos, 117 pacientes fueron incluidos en nuestro estudio después de excluir a 53 pacientes que no cumplieron los requisitos de inclusión por haber sido sometidos a un doble trasplante y/o haber fallecido durante el periodo de estudio.

De los 117 pacientes, al 41,9% (41) se les suplementó la NP con glutamina mientras que al 58,1% (68) no se les suplementó.

6.2. Características basales de los pacientes

6.2.1. Datos sociodemográficos

La edad media del total de la muestra fue de $53,64 \pm 13,12$ años, siendo de $54,82 \pm 11,92$ años en el grupo con glutamina y de $52,79 \pm 13,95$ años en el grupo sin glutamina.

En el estudio fueron incluidos 61 hombres y 56 mujeres. Dentro de cada grupo encontramos un 49% de hombres (24) y un 51% de mujeres (25), en el grupo de glutamina, y 54.4% hombres (37) y 45.6% mujeres (31). (tabla 1)

	Glutamina (N49)	No glutamina (N68)	P
Edad (años)	54.82 ± 11.92	52.79 ± 13.95	0,241
Sexo:			0,562
• Varón	24 (49%)	37 (54.4%)	
• Mujer	25 (51%)	31 (45.6%)	

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes.

6.2.2. Datos clínicos.

6.2.2.1. Diagnóstico y tipo de TPH

Del total de pacientes, el 67.5% (79) fueron sometidos a Auto-TPH, y el resto a Alo-TPH. En ambos grupos, el auto-TPH fue el mayoritario. Así, en el grupo de la glutamina, al 63.3% (31) pacientes se les realizó Auto-TPH y al 70.6% (48) en el grupo de la no glutamina. (figura 10).

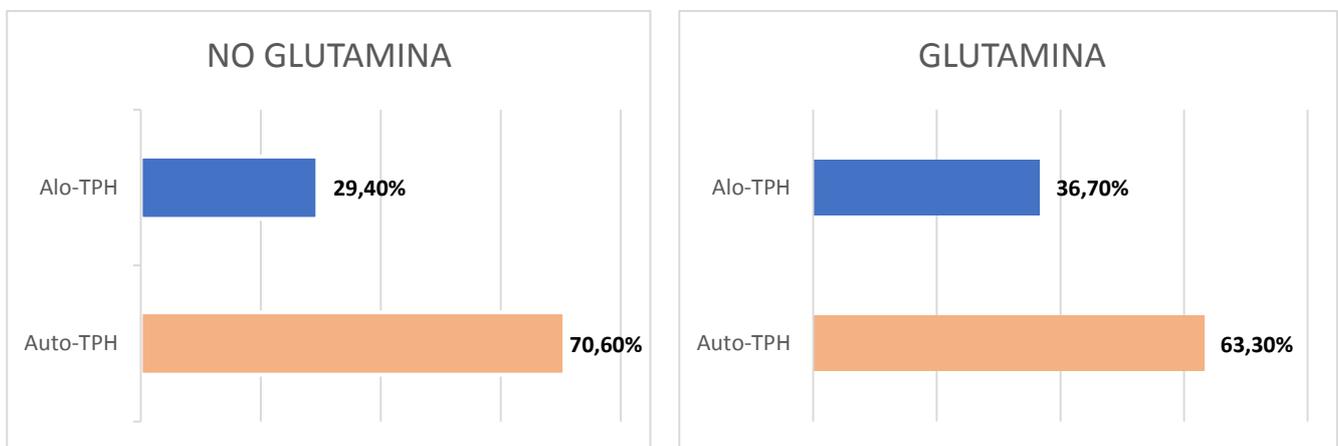


Figura 10: Tipos de trasplante por grupos

En relación al diagnóstico, el 47,9% (56) de los pacientes estaban diagnosticados de Mieloma Múltiple, el 20,5% (24) de linfoma de no Hodgkin; el 14,5% (17) de leucemia mieloide; el 6,8% (8) de leucemia Linfoide; el 6% (7) de linfoma de Hodgkin, y por último, el 4,3% (5) restante con otros diagnósticos. La distribución entre ambos grupos, respecto al diagnóstico, fue más o menos homogénea (ver tabla 2)

6.2.2.2. Acondicionamiento

El acondicionamiento recibido antes del trasplante fue de tipo MA en el 76,1% (89) de los pacientes. De ellos 38 (77,6%) pacientes eran del grupo glutamina y 51(75%) de la no glutamina. Recibieron acondicionamiento RIC el 23,1% de los pacientes (27), siendo de ellos el 20,4 % (10) del grupo glutamina y el 25% (17) de la

no glutamina. Sólo 1 paciente recibió acondicionamiento NMA, y era del grupo no glutamina.

6.2.2.3. Respuesta de la enfermedad

En referencia a la respuesta de la enfermedad en el momento del acondicionamiento, el 70,9% de los pacientes (83) se encontraban en RC, de los cuales 36 (73.5%) fueron del grupo glutamina, y 47 (69.1%) del grupo no glutamina.

Los 34 pacientes restantes (29.1%) se encontraron en RP frente a la enfermedad, siendo 13 del grupo de la glutamina y 21 del no glutamina.

6.2.2.4. Administración de G-CSF

El uso de factores estimulantes de colonias (G-CSF), con el fin de acortar la duración de la neutropenia, se administró en 87 pacientes (74,4%) del total de la muestra. El 14,9% de ellos (13) habían sido sometidos a alo-TPH, y el 85,1% (74) a auto-TPH. Siendo su uso más frecuente entre los pacientes del grupo de la no glutamina donde se administró al 80,9% (55) de los pacientes del grupo, frente al 65,3% (32) de los pacientes 32 del grupo de la glutamina ($p=0,057$).

6.2.2.5. Causas de inicio de NP

La causa más frecuente de inicio de NP fue la mucositis, presentándose en 96 pacientes (82,1%). La enteritis (12%), fue la segunda causa de inicio en ambos grupos, seguidos de la anorexia (2,6%). No hubo diferencias significativas entre grupos.

Analizándolo por grupos, también fue la causa principal en ambos; en el 85,7% de los pacientes (42) en el grupo de la glutamina y en el 79,4% (54) en el grupo de no glutamina.

6.2.2.6. Comorbilidades

La distribución de pacientes con comorbilidades previas fue bastante homogénea, existiendo comorbilidades en el 46,2% del total de los pacientes.

El porcentaje de pacientes con comorbilidades previas fue similar en ambos grupos, con 21 pacientes (42.9%) en el grupo glutamina y 33 pacientes (48,5%) en el grupo no glutamina.

6.2.2.7. Antropometría

El peso medio de los pacientes, al inicio de la administración de NP, fue de $74,62 \pm 16,70$ kg. En ambos grupos fue muy similar; en el grupo glutamina, era de $76,03 \pm 18,01$ kg y en el grupo de no glutamina de $73,61 \pm 15,68$ kg.

Igualmente, El IMC medio también fue bastante homogéneo, con una media de $26,76 \pm 5,94$ kg/m³. En el grupo de glutamina era de $27,30 \pm 6,42$ y en el grupo no glutamina de $26,38 \pm 5,59$. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos ($p=0.253$).

	Glutamina (N49)	No glutamina (N68)	P
Diagnóstico			0,13
• Mieloma múltiple	28 (57.1%)	28 (41.2%)	
• Linfoma no Hodking	8 (16.3%)	16 (23.5%)	
• Leucemia Mieloide	8 (16.3%)	9 (13.2%)	
• Leucemia Linfoide	4 (8.2%)	4 (5.9%)	
• Linfoma de Hodking	1 (2%)	6 (8.8%)	
• Otros	-	5 (7.4%)	
Tipo de TPH:			0,40
• Trasplante Autólogo	31 (63.3%)	48 (70.6%)	
• Trasplante Alogénico	18 (36.7%)	20 (29.4%)	
Acondicionamiento			0,433
• Mieloablatoivo	38 (77.6%)	51 (75%)	
• Intensidad reducida	10 (20.4%)	17 (25%)	
• No mieloablatoivo	1 (2%)	-	
Respuesta a la enfermedad			0,609
• Respuesta completa	36 (73.5%)	47 (69.1%)	
• Respuesta Parcial	13 (26.5%)	21 (30.9%)	
Administración de G-CSF	32 (65,3%)	55 (80.8%)	0,06
Causas inicio NP			0,311
• Mucositis	42 (85,7%)	54 (79.4%)	
• Enteritis	3 (6.1%)	11 (16.2%)	
• Anorexia	1 (2%)	2 (2.9%)	
• Estomatitis	1 (2%)	-	
• Otros	2 (4,1%)	1 (1,5%)	
Comorbilidades	21 (42,9%)	33 (48,5%)	0,544
Peso (kg)	76,03±18,01	73,16±15,68	0,101
IMC(kg/m²)	27,30±6,42	26,38±5,59	0,253

Tabla 2. Datos clínicos iniciales

6.2.3. Datos analíticos iniciales.

6.2.3.1. Perfil proteico

Los niveles de albúmina, al inicio de la nutrición, fueron menores, en el grupo glutamina $3,14 \pm 0,44$, vs $3,55 \pm 0,74$ en el grupo no glutamina. ($p=0.001$)

Respecto a los niveles medios de proteínas fueron muy similares en ambos grupos, de $5,27 \pm 0,7$ en el grupo glutamina y $5,37 \pm 0,60$ en el de no glutamina.

6.2.3.2. Transferrina

Los niveles de transferrina fueron superiores en el grupo de la glutamina con $161,12 \pm 43,97$ en el grupo glutamina, respecto al de no glutamina con $148,19 \pm 38,69$. Aun así, no hubo diferencias significativas ($p=0.601$).

6.2.3.3. Perfil lipídico

Los triglicéridos fueron superiores en el grupo glutamina con $171,02 \pm 125,15$, respecto al grupo no glutamina con $157,88 \pm 83,84$ ($p=0.804$).

Los niveles de colesterol en el grupo de la glutamina fueron de $171,66 \pm 19,08$, y de $146,89 \pm 39,38$ en el grupo de la no glutamina. ($p=0.193$)

6.2.3.4. Linfocitos

Los niveles medios de linfocitos al inicio de la NP fueron menores en el grupo de la glutamina $0,04 \pm 0,18$ vs $0,05 \pm 0,13$ en el grupo de no glutamina. ($p=0.824$) ($p=0.019$)

	Glutamina (N49)	No glutamina (N68)	P
Albúmina (g/dL)	3,14±0,44	3,55±0,74	0.001
Proteínas totales (g/dL)	5,27±0,7	5,37±0,60	0,682
Transferrina (mg/L)	161,12±43,97	148,79±38,69	0.601
Colesterol total (mg/dL)	171,66±19,08	146,89±39,38	0,193
Triglicéridos (mg/dl)	171,02±125,15	157,88±83,84	0.804
Linfocitos (cel/mm³)	0,04±0,18	0,05±0,13	0.019

Tabla 3. Datos analíticos iniciales

6.3. RESULTADOS FINALES

Tras la administración de la NP de los pacientes, encontramos los siguientes datos.

6.3.1. Datos clínicos finales

Los efectos adversos que aparecieron de manera global con mayor frecuencia en ambos grupos fueron la mucositis, seguido de la diarrea y las infecciones (figura 11).

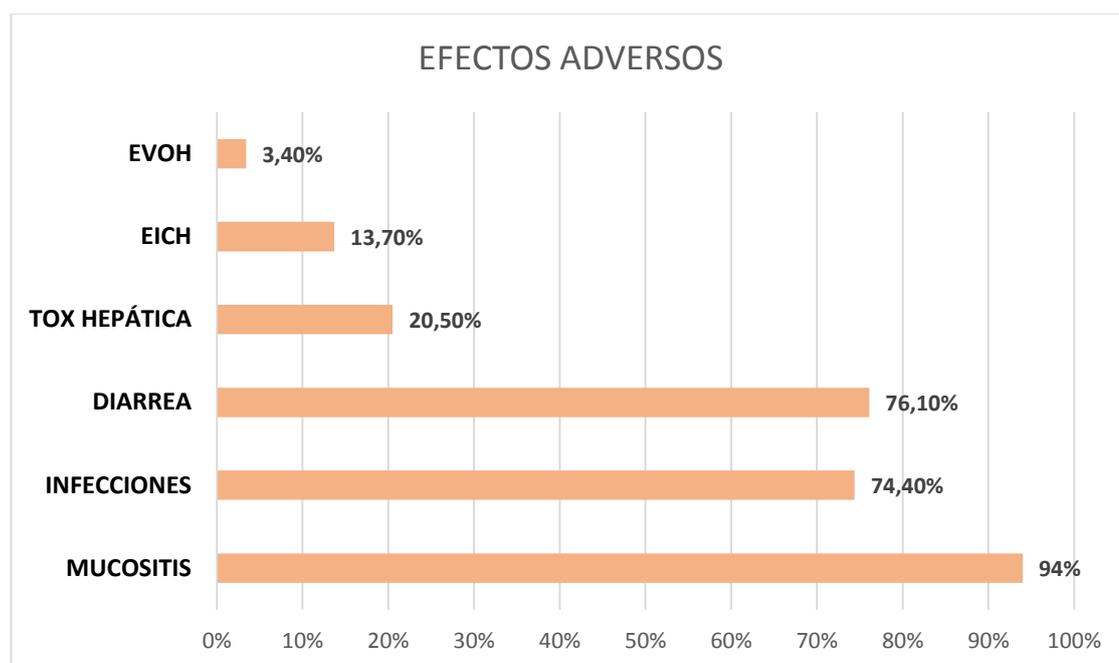


Figura 11: Efectos adversos

Si analizamos los efectos adversos, por subgrupos, en este caso por tipo de acondicionamiento, la incidencia de eventos cambiaría. Destacando la mucositis en el Auto-TPH (96.2%) y las infecciones en el caso del Alo-TPH (97.3%). (figura 12)

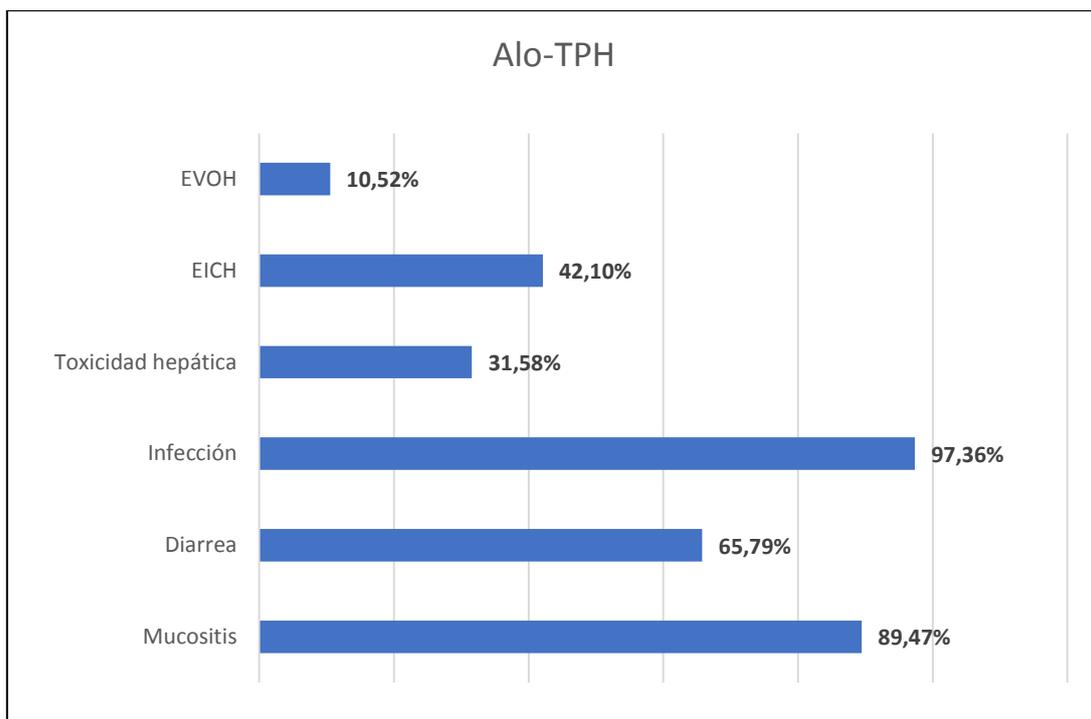
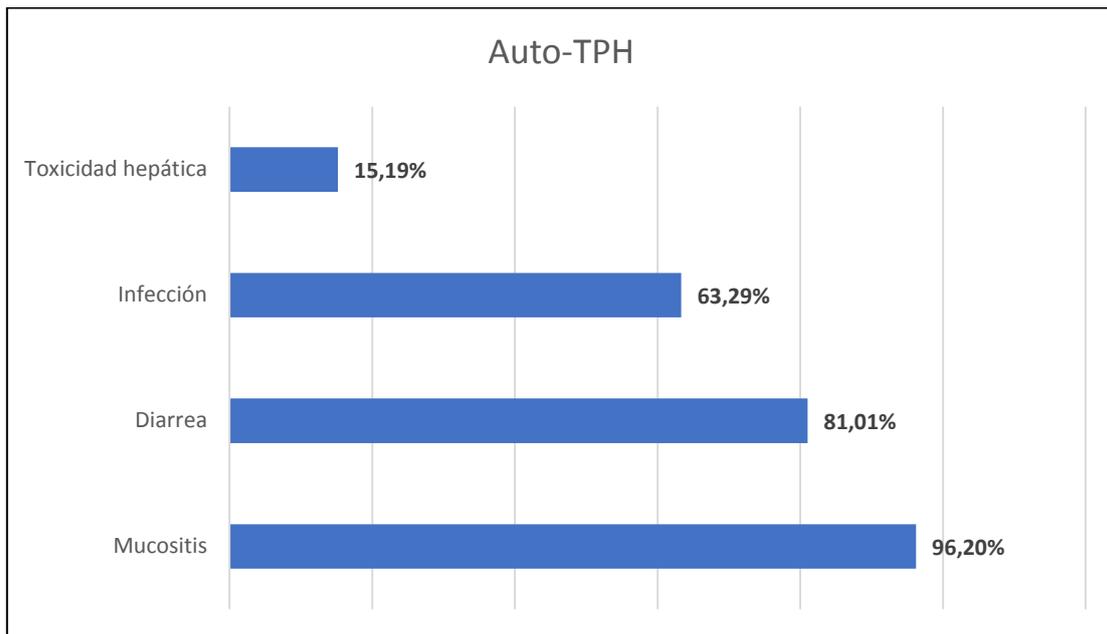


Figura 12. Efectos adversos por tipo de TPH

6.3.1.1. Infecciones y criterios de infección

El 74,4% de los pacientes (87) fueron diagnosticados de infección por criterios clínicos durante el proceso de administración de la NP. La frecuencia de estas infecciones fue superior en el grupo de la glutamina, con 41 pacientes (83,7%), mientras que en el grupo no glutamina, se dio en 46 pacientes (67,7%) ($p=0,05$) (ver tabla 4).

Al analizar por subgrupos según el tipo de TPH se comprobó, que, en el subgrupo de auto-TPH la frecuencia de infecciones clínicas en el grupo glutamina fue del 74,2% y en el grupo no glutamina 56,3% ($p=0,04$), y en el subgrupo de aloTPH 100% vs 95% ($p=1,00$).

En el análisis por subgrupos según el tipo de acondicionamiento existía una mayor prevalencia de infecciones en pacientes con NP suplementada con glutamina entre los que recibieron un acondicionamiento MA 78.9%, vs 60,5% ($p=0,68$). Esta diferencia tampoco fue significativa en los pacientes que recibieron acondicionamiento RIC, dándose infecciones en el 100% del grupo glutamina frente a 88,2% en el grupo no glutamina($p=0.52$).

Las infecciones documentadas con criterios microbiológicos se presentaron en el 47% de los casos (55), con una frecuencia superior en el grupo glutamina 53.1% vs 42,6% en el grupo no glutamina, aunque sin diferencias significativas entre grupos ($p=0,181$).

El análisis por subgrupos, según tipo de TPH, evidenció resultados similares. Los pacientes con Alo-TPH del grupo glutamina fueron diagnosticados con mayor frecuencia de infección por criterios microbiológicos, pero sin que existieran diferencias significativas entre grupos 83.3% vs 65% ($p=0.2$). En el subgrupo de Auto-TPH tampoco existieron diferencias significativas entre grupos. (tabla 5)

En el análisis por subtipos de acondicionamiento se obtuvieron resultados similares, con una mayor frecuencia de infecciones diagnosticadas por criterios microbiológicos en los pacientes del grupo glutamina a los que se les realizó un acondicionamiento MA 47.4 % vs 39.2% ($p=0.31$). En el subgrupo de acondicionamiento RIC, la tendencia fue la misma, pero sin diferencias significativas. (ver tabla 6)

6.3.1.2. Mucositis

La mucositis fue la complicación más frecuente de todas, diagnosticándose en el 94% de los pacientes (110). Se presentó en el 93,9% de los pacientes del grupo glutamina (46) y en el 94,1% (64) del grupo no glutamina. Sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,95$).

En el grupo glutamina, el 82,6% de los pacientes que padecieron mucositis precisaron tratamiento con morfina, siendo en el 84,78% de grado III-IV. En el grupo no glutamina la frecuencia fue similar; con un 85,94% con necesidad de tratamiento con morfina y un 84,37% grado III-IV.

Respecto a la duración de la misma, en el grupo glutamina fue de $10,57 \pm 8,21$ días; y $10,45 \pm 9,40$ días en el grupo no glutamina.

En el análisis por subgrupos no existían diferencias remarcables en función del tipo de TPH, ni del tipo de acondicionamiento.

6.3.1.3. Diarrea

La diarrea fue el segundo efecto adverso más frecuente, con una frecuencia del 76,1%. En el grupo de glutamina se presentó en 35 pacientes (71,4%) y en 54 (79,4%) en el grupo no glutamina. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,318$).

En el análisis por subgrupos, en función del tipo de TPH, se observó una mayor incidencia entre los pacientes con Alo-TPH del grupo no glutamina, presentando diarrea el 80% de los mismos frente al 50% de los del grupo de glutamina ($p=0,05$). Sin embargo entre los pacientes a los que se les realizó un auto-TPH, esta diferencia no era significativa, presentando diarrea el 83,8% frente al 79,2% del grupo no glutamina ($p=0,60$). (Ver tabla 5.)

En el análisis por tipo de acondicionamiento, mientras que entre los pacientes con acondicionamiento MA no existían diferencias significativas entre el grupo glutamina (81,6%) y el grupo no glutamina (78,4%) ($p=0,71$), si existían diferencias en el grupo de pacientes que fueron tratados con un RIC, donde la incidencia de diarrea fue del 82,3% vs el 40% en el grupo glutamina ($p=0,02$) (ver tabla 6)

6.3.1.4. EICH

La complicación del EICH se presentó en el 13,7% de todos los pacientes, siendo más frecuente en el grupo glutamina, dándose en 9 pacientes (18,4%), siendo todos ellos de tipo digestivo y ninguno de grado III-IV. En el grupo no glutamina, fue sufrida por 7 pacientes (10,3%); de los cuales, 3 de tipo cutáneo; 3 digestivo y uno hepático. Dos de los 7 fueron de grado III-IV. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,21$).

En el análisis por subgrupos no se evidenciaron diferencias destacables

6.3.1.5. EVOH

La frecuencia de EVOH en ambos grupos fue muy reducida; dándose tan sólo en 2 pacientes (4,1%) en el grupo glutamina, y en otros 2 (2,9%) en el grupo no glutamina.

6.3.1.6 Toxicidad hepática

La toxicidad hepática se dio en el 20,5% de los pacientes. Siendo más frecuente en los pacientes del grupo no glutamina, dándose en 15 de ellos (22,1%), y en 9 pacientes (18,4%) en el grupo glutamina. Tampoco hubo diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,62$).

En el análisis por subgrupos no se evidenciaron diferencias destacables.

	Glutamina (N49)	No glutamina (N68)	P
Infecciones			
• Criterios clínicos	41 (83.7%)	46 (67.7 %)	0,05
• Criterios micro	26 (53.1%)	29 (42.6%)	0,181
Mucositis	46 (93,9%)	64 (94,1%)	0,95
• Con tratamiento	38 (82,60%)	55 (85,94%)	
• Grado III-IV	39 (84,78%)	54 (84,37%)	
• Duración (días)	10,57±8,21	10,45±9,40	
Diarrea	35 (71,4%)	54 (79,4%)	0,318
EICH:	9 (18,4%)	7 (10,3%)	0,210
• Cutáneo	-	3 (42,85%)	
• Digestivo	9 (100%)	3 (42,85%)	
• Hepático		1 (14,3%)	
• Grado III-IV		2 (28,57%)	
EVOH	2 (4,1%)	2 (2,9%)	0,72
Toxicidad hepática	9 (18,4%)	15 (22,1%)	0,62

Tabla 4. Efectos adversos

	Auto-TPH			Alo-TPH		
	Glutamina (31)	No glutamina (48)	P	Glutamina (18)	No glutamina (20)	P
Infecciones						
C. clínicos	23 (74.2%)	27 (56.3%)	0.04	18 (100%)	19(95%)	1.00
C. micro	11 (35.5%)	16 (33.3%)	0.68	15(83.3%)	13(65%)	0.2
Mucositis	30 (96.7%)	46 (95.8%)	0.55	16 (88,9%)	18 (90%)	1.00
Diarrea	26 (83.8%)	38 (79.2%)	0.60	9 (50%)	16 (80%)	0.05
EICH	-	-		2 (11.1%)	2 (10%)	0.91
EVOH	-	-		9 (50%)	7 (35%)	0.35
Toxicidad hepática	4 (12.9%)	12 (25%)	0.65	5 (27.7%)	7 (35%)	0.63

Tabla 5 Efectos adversos por tipo de TPH

	MA			RIC		
	Glutamina (38)	No glutamina (51)	P	Glutamina (10)	No glutamina (17)	P
Infecciones						
C. micro	30(78.9%)	31(60.5%)	0.68	10 (100%)	15(88.21%)	0.52
C. micro	18(47.4%)	20(39.2%)	0.31	7 (70%)	9(52.9%)	0.38
Mucositis	36 (94.7%)	49 (96.1%)	1.00	9 (90%)	15 (88.2%)	1.00
Diarrea	31 (81.6%)	40 (78.4%)	0.71	4 (40%)	14 (82.3%)	0.02
EICH	5 (13.2%)	2 (3.9%)	0.10	4 (40%)	5 (29.4%)	0.55
EVOH	1 (2.6%)	1 (1.9%)	0.81	1 (10%)	1(5.9%)	0.69
Toxicidad hepática	8 (21.1%)	12 (23.5%)	0.78	1 (10%)	3 (17.6%)	0.58

MA: Acondicionamiento mieloablatoivo; RIC: Acondicionamiento de intensidad reducida

Tabla 6. Efectos adversos por tipo de acondicionamiento

6.3.1.7. Días de neutropenia:

La duración de la neutropenia ($N < 500 \text{ cel/mm}^3$) en ambos grupos fue similar; con una media de $11,86 \pm 8,14$ días. En el grupo de la glutamina fue ligeramente superior, con $12,08 \pm 7,31$ días, frente al grupo no glutamina con $11,70 \pm 8,74$ días. Aunque la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa ($p=0,805$).

6.3.1.8. Días de estancia hospitalaria:

La estancia hospitalaria, entendida desde el inicio de la NP hasta el alta del paciente, de toda la muestra, tuvo una duración de media de $32,47 \pm 21,12$ días. Fue superior en el grupo de la glutamina con una media de $35,79 \pm 24,39$ días, frente al grupo no glutamina con $30,08 \pm 18,23$ días. ($p=0,026$)

6.3.1.9. Días con Nutrición Parenteral:

En ambos grupos, la duración de los días con nutrición parenteral fue superior a los 10 días, con una media de $13,16 \pm 13,16$ días. En el grupo de la glutamina, la duración se prolongó hasta una media de $14,81 \pm 19,28$ días, mientras que en el grupo de la no glutamina fue $11,97 \pm 5,50$. Sin diferencias significativas ($p= 0.814$).

6.3.1.10. Supervivencia libre de progresión y mortalidad día +100:

La SLP, entendida como no recaída de la enfermedad en el día +100 post-TPH se detectó en el 70,9% (83) de toda la muestra. Siendo superior en el grupo no glutamina, dándose en 52 pacientes (76,5%). Mientras que el grupo glutamina los pacientes libres de progresión fueron 31(63,3%). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,12$).

Del total de los pacientes, en el día +100, fallecieron el 11,1% (13). Ocho de los pacientes habían sido sometidos a Alo-TPH y 5 a Auto-TPH. Uno con diagnóstico de Leucemia Linfoide, uno con Linfoma de Hodgkin; dos con leucemia mieloide, tres con

Mieloma Múltiple, cuatro con Linfoma no Hodgkin, y dos en la categoría de “otros diagnósticos”.

La mortalidad en ambos grupos fue reducida y muy similar. En el grupo de la glutamina fallecieron 6 pacientes (12,2%); y 7 pacientes (10,3%) en el grupo no glutamina. Tampoco hubo diferencias significativas entre ambos grupos (p=0,74).

	Glutamina (N49)	No glutamina (N68)	P
Días de neutropenia	12,08±7,31	11,70 ±8,74	0,805
Días de estancia hospitalaria	35,79±24,39	30,08±18,23	0.026
Días con NP	14,81±19,28	11,97±5,50	0.814
SLP día +100	31(63,3%)	52 (76,5%)	0.12
Mortalidad día +100	6 (12,2%)	7 (10,3%)	0.74

Tabla 7. Datos clínicos finales

6.3.2. Datos Antropométricos finales.

El peso medio de los pacientes, al final de la administración de NP, fue de 74,10±16,6 kg; con una diferencia de 0,5kg menos respecto al peso medio de inicio.

En ambos grupos fue similar; en el grupo glutamina el peso final medio fue de 75,41±18,78 kg y en el grupo de no glutamina de 73,16±14,92 kg.

El IMC medio también fue bastante homogéneo, con una media de 26,90±5,54 kg/m³. En el grupo de glutamina era de 27,78±5,8 y en el grupo no glutamina de 26,27±5,40. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos (tabla 8).

	Glutamina (N49)	No glutamina (N68)	P
Peso (kg)	75,41±18,78	73,16±14,92	0.827
IMC(kg/m²)	27,78±5,80	26,27±5,40	0.100

Tabla 8. Datos antropométricos finales

6.3.3. Datos analíticos finales

En general, no hubo diferencias significativas en ninguno de los parámetros bioquímicos. (tabla 9)

6.3.3.1. Perfil proteico

Los niveles medios de albúmina al finalizar la NP fueron de 3,14±0,45 en el grupo glutamina, y de 3,74±0,38 en el grupo no glutamina (p=0.016).

En los niveles medios de proteínas totales, no existían diferencias significativas entre grupos, siendo de 5,52±0,75 en el grupo de glutamina y 6,08±6,05 en el de no glutamina.

6.3.3.2. Transferrina

Los niveles medios de transferrina no presentaban grandes diferencias entre grupos, con un nivel de $176,10 \pm 46,69$ en el grupo glutamina, y de $161,51 \pm 40,95$ en el grupo sin glutamina.

6.3.3.3. Perfil lipídico

Los niveles de triglicéridos fueron inferiores en el grupo glutamina con $216,93 \pm 166,59$, respecto al grupo no glutamina con $232,20 \pm 148,12$.

Los niveles de colesterol fueron menores en el grupo de la glutamina con una media de $138,33 \pm 23,71$, mientras que en el grupo sin glutamina fueron de $146,90 \pm 48,02$.

6.3.3.4. Linfocitos

Los niveles de linfocitos, tras la suspensión de la NP, fueron inferiores en el grupo de la glutamina con $0,44 \pm 0,36$ y de $0,77 \pm 1,73$ en el grupo de no glutamina. A pesar de haber diferencia entre ambos grupos, no fue estadísticamente significativa ($p=0.346$).

	Glutamina (N49)	No glutamina (N68)	P
Albúmina (g/dL)	$3,14 \pm 0,45$	$3,74 \pm 3,38$	0.016
Proteínas totales (g/dL)	$5,52 \pm 0,75$	$6,08 \pm 6,05$	0.512
Transferrina (mg/L)	$176,10 \pm 46,69$	$161,51 \pm 40,95$	0,36
Colesterol total (mg/dL)	$138,33 \pm 23,71$	$146,90 \pm 48,02$	0,17
Triglicéridos (mg/dl)	$216,93 \pm 166,59$	$232,20 \pm 148,12$	0.479
Linfocitos (cel./mm³)	$0,44 \pm 0,36$	$0,77 \pm 1,73$	0.346

Tabla 9. Datos analíticos finales

**CAMBIOS ANALÍTICOS EN EL GRUPO GLUTAMINA TRAS LA
NUTRICION PARENTERAL**

	Inicio NP	Final NP	diferencia	P
Albúmina (g/dL)	3,14±0,44	3,14±0,45	-0,002	0,896
Proteínas totales (g/dL)	5,27±0,7	5,52±0,75	0,24	0,012
Transferrina (mg/L)	161,12±43,97	176,10±46,69	14,97	0.03
Triglicéridos (mg/dl)	171,02±125,15	216,93±166,59	45,91	0,001
Colesterol total (mg/dL)	171,66±19,08	138,33±23,71	33,33	0,3
Linfocitos (cel/mm³)	0,04±0,18	0,44±0,36	0,4	0,00

Tabla 10: cambios analíticos en grupo glutamina

**CAMBIOS ANALITICOS EN EL GRUPO NO GLUTAMINA TRAS LA
NUTRICION PARENTERAL**

	Inicio NP	Final NP	Diferencia	P
Albúmina (g/dL)	3,55±0,74	3,74±3,38	0,18	0,01
Proteínas totales (g/dL)	5,37±0,60	6,08±6,05	0,71	0,919
Transferrina (mg/L)	148,79±38,69	161,51±40,95	12,72	0,001
Triglicéridos (mg/dl)	157,88±83,84	232,20±148,12	74,32	0,001
Colesterol total (mg/dl)	146,89±39,38	146,90±48,02	0,01	
Linfocitos (cel/mm³)	0,05±0,13	0,77±1,73	0,72	0,000

Tabla 11: cambios analíticos en grupo no glutamina

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

7.1. Discusión de los resultados

El TPH es un tratamiento altamente catabólico, con una elevada toxicidad y un alto riesgo de complicaciones que pueden afectar a diferentes órganos y sistemas, entre las que destaca la afectación del tracto gastrointestinal. A este nivel puede limitar la ingesta oral del paciente y además, originar un proceso de malabsorción, que puede llegar a comprometer seriamente el estado nutricional. Es por ello, muy importante, realizar una valoración nutricional exhaustiva del enfermo trasplantado, y ofrecerle un soporte nutricional adecuado y personalizado.

Estudios preclínicos han demostrado evidencia respecto al papel protector que ejerce la suplementación de la NP con glutamina a nivel intestinal. Además, se han descrito efectos beneficiosos de la suplementación parenteral con glutamina en pacientes con diferentes tumores que reciben quimioterapia y sufren mucositis (82), vómitos y diarrea (83) e incluso en la recuperación de la neutropenia (84).

Aunque existen muchos estudios que han evaluado la eficacia de la adición de la glutamina a las nutriciones parenterales de pacientes que han sido sometidos a TPH, el tema aún no está resuelto, debido a la complejidad de este grupo de pacientes que hace que la mayoría de estos trabajos incluyan muestras pequeñas y que presenten limitaciones importantes en su diseño.

Algunos autores han demostrado la eficacia de la suplementación de glutamina en la NP, mejorando una serie de parámetros tanto clínicos como biológicos tales como: menor riesgo de infecciones (69)(78), menor afectación de la mucosa (70,71,79) y disminución de la estancia hospitalaria (67). Algunos estudios prospectivos sugieren efectos beneficiosos de la glutamina en relación con complicaciones infecciosas, estancia hospitalaria, mortalidad precoz o incidencia de EICH (75,80). En contraposición, también existen ensayos clínicos en los que se observaron un aumento de la gravedad de la mucositis, y de las recaídas (81).

En nuestro estudio nos planteamos la hipótesis de si la suplementación de la glutamina en la NP tenía un efecto beneficioso sobre la evolución del estado nutricional del paciente; la duración de la estancia hospitalaria, días de nutrición parenteral,

complicaciones asociadas, supervivencia libre de progresión y la mortalidad del paciente.

En este estudio se incluyeron 117 pacientes que habían sido sometidos a TPH, de los cuales 49 recibieron glutamina, junto a su NP. En la muestra teníamos tanto pacientes con Auto-TPH como Alo-TPH, con las diferencias que ello con lleva; tanto a nivel de curación/supervivencia, como de complicaciones asociadas. Así como diferentes tipos de acondicionamientos aplicados; desde los más agresivos como el MA, hasta los NMA y RIC. Tratándose, por tanto, de una muestra poco homogénea respecto a tipo de TPH y tratamiento aplicado. Los pacientes, tanto del grupo suplementado con glutamina como los que no fueron suplementados, partieron de una situación nutricional en general adecuada, aunque los niveles de albumina eran inferiores en el grupo glutamina, que se mantuvo estable hasta el final del mismo, a pesar de la alta toxicidad que conlleva el TPH. No hemos podido demostrar cambios estadísticamente significativos entre grupos, en la modificación de parámetros bioquímicos plasmáticos de proteínas, transferrina, colesterol, triglicéridos ni de linfocitos. Tampoco hubo diferencias significativas antropométricas, manteniendo pesos estables durante todo el proceso.

Durante el tiempo que duró la NP aparecieron diferentes efectos adversos, destacando entre ellos por su frecuencia la mucositis, las infecciones y la diarrea. La mucositis fue más frecuente en el grupo de la no glutamina, pero sin diferencias significativas entre grupos, al igual que sucedió con la diarrea y la toxicidad hepática. En el grupo de la glutamina, fueron más frecuentes las infecciones, la EVOH y el EICH, pero igualmente sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Los días de estancia hospitalaria fueron mayores en el grupo glutamina. La mortalidad, la duración del soporte nutricional parenteral fueron bastante similares en ambos grupos, aunque ligeramente superior en el grupo de la glutamina. Se registraron SLP mayores en el grupo de la no glutamina, aunque sin diferencias significativas.

La afectación de la mucosa es uno de los aspectos más estudiados por diferentes autores en pacientes con TPH que reciben NP. Los resultados previos no son concluyentes. Nuestros resultados coinciden con los de Da Gama *et al* en un estudio realizado en pacientes con alo-TPH (73), los de Scholoeerb *et al* (65,68) en un trabajo

con pacientes con alo y auto-TPH, y los de Pytlik *et al* en pacientes con auto-TPH y discrepamos de otros (69,70,83) (tabla 12). El estudio llevado a cabo por Pytlik *et al* (81); doble ciego aleatorizado en un grupo seleccionado de pacientes sometidos a Auto-TPH, donde los pacientes con glutamina tuvieron menos días con diarrea, pero padecieron mucositis oral más grave y con más días de tratamiento con opioides. En nuestro estudio también comprobamos una frecuencia menor de la diarrea en el grupo de la glutamina, pero sin llegar a ser significativa, si bien en el análisis realizado por subgrupos por tipo de TPH y de acondicionamiento, esta diferencia se acentúa y se hace significativa en los pacientes tratados con RIC ($p=0.02$), y en los sometidos a Alo-TPH ($p=0.05$).

En el estudio llevado a cabo por Piccirilo *et al* (70) se estudió la eficacia de la glutamina en pacientes que habían sido sometidos a Auto-TPH. Se documentó un efecto beneficioso significativo sobre la mucositis, en cuanto a la reducción de su severidad, y este efecto estuvo relacionado con la dosis. En este ensayo se realizaron 2 grupos de estudio suplementados con distintas cantidades de glutamina. En el primer grupo, la puntuación del dolor relacionado con la mucositis disminuyó significativamente con 20 g de glutamina, mientras que en el segundo grupo, aunque se observó una disminución con 13,46 g de glutamina, no fue estadísticamente significativo. En el presente estudio, las cantidades de glutamina oscilaron entre 12-14 gramos, acercándose más el segundo grupo de estudio de Piccirilo (70) en el que no hubo diferencias significativas.

El diseño de nuestro estudio es diferente por incluir pacientes con auto-TPH y alo-TPH, aunque nuestros resultados no corroboran estos hallazgos, ni en el análisis general, ni en el análisis por subgrupos en pacientes con auto-TPH. Blijlevens (71) también demuestran algún beneficio sobre la mucositis en pacientes suplementados con glutamina. En estos 2 estudios el tamaño de la muestra es inferior a la de nuestro estudio.

Referencia	Da Gama Torres (2008) (75)	Herrera (2015) (79)	Blijlevens (2005) (71)	Pytlík (2002) (81)	Picirilo(2002) (70)	Schloerb (1999) (67)	Schloerb (1993) (69)
Tipo de TPH	Alo-TPH	Alo TPH y Auto - TPH	Alo-TPH	Auto-TPH	Auto-TPH	Alo TPH y Auto - TPH	Alo TPH y Auto - TPH
Tipo estudio	Aleatorizado	Observacional Retrospectivo	Aleatorizado doble ciego	Aleatorizado Doble ciego	Dos estudios aleatorizados Consecutivos	Aleatorizado Doble ciego	Aleatorizados Doble ciego
Nº pacientes	53	73	32	40	27+21	58	29
Observaciones	No afecta a la mucosa intestinal	Menor duración de la mucositis (p<0,05)	Eficaz en la mucositis	No Eficaz. Mucositis más grave (p<0,05)	Menor gravedad de la mucositis	No diferencias	No diferencias

Tabla 12. Estudios que relacionan la suplementación de glutamina parenteral con la mucositis

Las infecciones y la recuperación de la neutropenia asociada al acondicionamiento, además de la mucositis, son otros de los aspectos más estudiados en la suplementación con glutamina de la NP del TPH. En la tabla 13 se recogen los trabajos más importantes que estudian estos aspectos, en ninguno de ellos se han demostrado beneficios en cuanto al tiempo de recuperación de la neutropenia ni a las infecciones. En el estudio realizado por Gama Torres *et al* (75) se estudiaron ambos aspectos, y se comprobó una menor tasa de infección clínica (78 frente a 92%, $p = 0,25$) y un período más corto de neutropenia (8,6 frente a 10,9 días, $p = 0,18$) en el grupo glutamina, pero sin diferencias significativas. Lo mismo ocurre en el estudio observacional llevado a cabo por Herrera *et al* (79) donde se observó una menor incidencia de infecciones, sin embargo, estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Ziegler *et al* (78) informaron que la administración de suplementos de glutamina se asoció con un mejor balance de nitrógeno y una menor tasa de infecciones clínicas. Pero todos ellos, muestran una tendencia sin llegar a ver diferencias significativas.

En nuestro estudio comprobamos que los pacientes suplementados con glutamina presentaban una mayor incidencia de infecciones, cuando el diagnóstico se realizaba por criterios clínicos ($p=0,05$). Aunque las infecciones diagnosticadas por criterios microbiológicos, también eran más frecuentes en el grupo con glutamina, esta diferencia dejaba de ser significativa ($p=0,181$). Por otra parte, es de destacar un mayor uso de G-CSF en el grupo no glutamina 80,9%, frente al 65,3% del grupo glutamina, pudiendo este hecho influir y explicar la mayor frecuencia de infecciones en el grupo glutamina. El análisis por subgrupos, en función del tipo de trasplante y del acondicionamiento aplicado, evidencia que las infecciones son más frecuentes en el subgrupo de auto-TPH y acondicionamiento MA. Por tanto, nuestros resultados apoyan los de otros autores (69,70,73,82,83) de que no existe evidencia alguna de que la glutamina pueda disminuir la incidencia de infecciones en los pacientes sometidos a TPH, e incluso en nuestra serie los pacientes que recibieron glutamina presentaban un mayor número de infecciones.

Nuestros resultados están acordes con las recomendaciones de guías, revisiones sistemáticas y metaanálisis (73,76,87,88) de que no existe evidencia suficiente que apoye la recomendación de glutamina, en cuanto a la recuperación de neutrófilos ni a la reducción de la tasa de infecciones, en este grupo de pacientes.

Referencia	Herrera (2015) (79)	Da Gama Torres (2005) (75)	Bijlevens (2005) (71)	Piccirillo(2002) (70)	Ziegler (1992) (78)
Tipo de TPH	Alo TPH y Auto - TPH	Alo TPH	Alo-TPH	Auto-TPH	Alo TPH y Auto - TPH
Tipo estudio	Observacional Retrospectivo	Aleatorizado	Aleatorizado doble ciego	Dos estudios aleatorizados Consecutivos	Aleatorizados Doble ciego
Nº pacientes	73	53	32	27+21	29
Observaciones	Menor incidencia de infecciones (p=0,78)	Menor incidencia de infección Menor duración neutropenia	No diferencias significativas	No diferencias significativas	No diferencias significativas en duración neutropenia Menos infecciones

Tabla 13. Estudios que relacionan la suplementación con glutamina parenteral con las infecciones y neutropenia

La EICH es una complicación relacionada con el Alo-TPH, menos frecuente, pero muy importante ya que es potencialmente mortal.

Encontramos varios estudios en los que se relaciona la administración de la glutamina con la incidencia de EICH. El grupo de Schloerb *et al* (67), en su estudio realizado a 29 pacientes con Alo-TPH, muestra una menor incidencia de EICH con la suplementación de glutamina en la NP, pero no de manera significativa. En el estudio de Gama Torres *et al* (75), realizado en una muestra de 53 pacientes sometidos a Alo-TPH, se observó una disminución de la mortalidad relacionada con la EICH, relacionando este hecho al papel inmunoprotector de la glutamina. A favor de estos resultados, encontramos también un metaanálisis publicado por Kota *et al* (82) en la que recomienda el uso de glutamina intravenosa, por su relación con la reducción del riesgo de EICH.

Por lo contrario, en el estudio realizado por Blijlevens *et al* (71), en 32 pacientes, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que habían sido suplementados con glutamina y los que no. En nuestro estudio, la incidencia de EICH fue algo mayor en el grupo de la glutamina, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El tamaño muestral de la mayoría de los estudios, incluido el nuestro, es pequeño siendo insuficiente para poder obtener resultados concluyentes. La baja incidencia de EICH, pero la alta mortalidad asociada, hace necesario realizar estudios con muestras más amplias.

Además de las complicaciones anteriormente citadas, la SLP y la reducción de la mortalidad es uno de los aspectos más estudiados en la mayoría de los trabajos realizados sobre este tema. En nuestro estudio, la mortalidad fue algo superior en el grupo de la glutamina, y la SLP algo mayor en el grupo de la no glutamina. Pero ambos, sin ser estadísticamente significativo.

Diferentes autores han estudiado la asociación de la glutamina parenteral con la supervivencia y la mortalidad (tabla 14). Sólo en uno de los ensayos se obtuvieron resultados favorables en el grupo de la glutamina. Se trata del estudio realizado por Gama Torres *et al* (75) en el cual se observó una mejor supervivencia, tanto en D+100 como en D+180, para los pacientes que recibieron NP enriquecida con dipéptido de glutamina después de un Alo-TPH con acondicionamiento MA. En otro estudio retrospectivo más reciente, llevado a cabo por Cho *et al* (83), en 91 pacientes, se

demonstró que la administración de la glutamina tuvo una influencia positiva y significativa en las infecciones clínicamente documentadas después del TPH y en la mortalidad a los 100 días.

En contraposición, encontramos dos estudios (81)(86), llevados a cabo sobre pacientes sometidos a Auto-TPH, que asociaron la administración de la glutamina con una mayor mortalidad y menor supervivencia. En el trabajo de Pytlik *et al.*(81) con 40 pacientes, se describe en el grupo tratado con glutamina un aumento en los días de estancia hospitalaria, así como también un aumento significativo de recaídas con respecto al grupo control.

Otros autores no describen diferencias significativas en mortalidad, ni en SLP entre pacientes con y sin glutamina (69,71,78).

La revisión sistemática realizada por Crowther *et al* (73) describe un mayor número de recaídas en aquellos pacientes sometidos a TPH que habían recibido glutamina, tanto oral como parenteral. Esta revisión recoge estudios con muestras muy pequeñas, y en muchos casos con estudios de baja calidad , por ello sus resultados pueden ser cuestionables. En cuanto a otras revisiones, la Cochrane (85), no demuestra que existan diferencias significativas en cuanto a la supervivencia al suplementar con glutamina. Una revisión sistemática publicada en 2019 (92), describe un aumento de recaídas y/o mortalidad, no recomendando los autores el empleo de la glutamina intravenosa, ya que además existe escasa evidencia en la mejoría del resto de los parámetros a estudio.

Nuestros resultados, con una mayor mortalidad en el grupo de la glutamina y una SLP, en el grupo de la no glutamina, aunque sin diferencias estadísticamente significativas, no relacionan por tanto la suplementación con glutamina con una menor mortalidad y una mayor supervivencia, aunque creemos que son necesarios más estudios, con muestras mayores de pacientes para poder recomendar, o desaconsejar su uso.

Referencia	Biljevans (2005)(71)	Da Gama Torres (2008)(75)	Pytlík (2002) (81)	Schloerb (1993)(69)	Skykorova (2005)(86)	Ziegler (1992) (78)	Cho (2019)(83)
Tipo de TPH	Alo-TPH	Alo-TPH	Auto-TPH	Alo TPH y Auto - TPH	Auto-TPH	Alo TPH y Auto - TPH	Alo TPH y Auto - TPH
Tipo estudio	Aleatorizado doble ciego	Aleatorizado	Aleatorizado Doble ciego	Aleatorizados Doble ciego	Aleatorizado	Aleatorizados Doble ciego	Retrospectivo
N° pacientes	32	53	40	29	44	29	91
Observaciones	No diferencias	Disminuye la mortalidad (p<0,05)	Aumenta las recaídas Aumenta la mortalidad	No diferencias	Menor supervivencia (p<0,05)	No diferencias	Menor mortalidad (p<0,005)

Tabla 14. Estudios que relacionan la suplementación con glutamina parenteral con la mortalidad y la recaída.

El beneficio de la suplementación con glutamina en relación con el número de días de estancia hospitalaria, la EICH , y el período de recuperación de la neutropenia, la revisión Cochrane (85), publicó que la suplementación con glutamina no está asociada con una disminución en el número de días de estancia hospitalaria, EICH, ni el período de recuperación de la neutropenia. Por otra parte, esta revisión tampoco describe beneficio en las complicaciones asociadas como la mucositis o las infecciones.

Como recomendaciones generales, tanto las guías ASPEN (87) como la ESPEN(88), coinciden en que la suplementación, tanto enteral como parenteral, con glutamina en pacientes sometidos a TPH, carece de evidencia suficiente, y es muy limitada por el momento. Por tanto, no se pueden aportar recomendaciones sobre su uso.

7.2. Limitaciones de nuestro estudio

Nuestro estudio, como todos los estudios retrospectivos, tiene limitaciones, entre ellos la dependencia de la disponibilidad de registros preexistentes y del detalle adecuados sobre exposiciones relevantes. Por lo que la información podría ser incompleta, o incluso menos fiable, exponiendo al estudio a sesgos.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. No hemos comprobado cambios en el estado nutricional del paciente evaluado por parámetros bioquímicos y antropométricos, tras la suplementación de la NP con glutamina. El estado nutricional, se ha mantenido estable durante el TPH, a pesar de la alta toxicidad que conlleva el TPH.

2. La incidencia de infecciones fue mayor en el grupo de pacientes que recibió glutamina. En el análisis por subgrupos fueron los pacientes con auto-TPH los que tuvieron más infecciones.

3. De manera general no existe beneficio tras la suplementación de la NP con glutamina en la aparición de: mucositis, diarreas, días de neutropenia, EICH, EVOH y/o toxicidad hepática. Respecto a la diarrea, en el análisis por subgrupos, existía una menor incidencia en el grupo suplementado con glutamina que había recibido un acondicionamiento RIC. Esto datos sugieren que en ciertos grupos de pacientes la glutamina, puede reducir la aparición de diarrea.

4. La mortalidad fue similar en ambos grupos, algo superior en el grupo que recibió NP con glutamina, pero sin diferencias significativas

5. Los días de estancia hospitalaria fueron superiores en el grupo glutamina.

6. No hubo diferencias tras la suplementación de la NP con glutamina en los días de duración del soporte nutricional parenteral. La SLP fue mayor en el grupo que recibió la NP sin glutamina, aunque esta diferencia tampoco fue significativa.

7. De acuerdo con nuestros resultados no existe evidencia sobre el beneficio de la suplementación con glutamina en la NP de los pacientes con TPH y creemos que no se debe recomendar de manera general en estos pacientes.

8. Sugerimos la necesidad de realizar más estudios con un tamaño muestral mayor, y más homogéneo.

ANEXO

9.1. Anexo: Documento de aceptación del estudio del comité de ética del Hospital Morales Meseguer



Informe Dictamen Protocolo Favorable Otros Estudios

C.P. EGNP/PSTMO - C.I. EST: 42/21

21 de julio de 2021

CEIm/CEI Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

Dra. María Dolores Nájera Pérez
Presidenta del CEIm/CEI Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

CERTIFICA

1º. El CEIm/CEI Hospital General Universitario José María Morales Meseguer en su Reunión del día 21/07/2021, Acta EXTRAORDINARIA ha evaluado la propuesta del Promotor-Investigador referida al estudio:

Título: *Estudio: "Efectividad de la glutamina en la nutrición parenteral en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (TMO)". TITULO NUEVO TRAS MODIFICACIONES: "Efectividad de la glutamina en la nutrición parenteral en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos".*

Código Promotor: EGNP/PSTMO **Código Interno:** EST: 42/21

Promotor: Investigador

Versión Protocolo Evaluada: Versión 1/2021

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada: No procede.

Fecha Entrada: 17/06/2021. **Fecha Entrada Aclaraciones:** 21/07/21

Investigador Principal: *Dra. Teresa Alonso Domínguez. Farmacia Hospitalaria del Área VI.*

2º. Considera que:

- Se respetan los principios éticos básicos, metodológicos y legales.

3º. Por lo que este CEIm/CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Murcia, a 21 de Julio de 2021



Dra. María Dolores Nájera Pérez
Presidenta del CEIm-CEI Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Gaytán-Morales F. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en Pediatría. Vol. 12. 2013.
2. Carreras E, Rovira M, Valcarcel D. Manual de trasplante Hematopoyético 2016 5a edición. Editorial Antares. Barcelona. Vol. 5ta edición, Aplasia Medular. 2016.
3. Rifón JJ. Trasplante de progenitores hemopoyéticos Transplant of hemopoietic progenitors. Vol. 29, An. Sist. Sanit. Navar. 2006.
4. — Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular [Internet]. [cited 2022 Jun 21]. Available from: <https://www.geth.es>
5. Sastre-Urgellés A. Trasplante de progenitores hematopoyéticos. Anales de Pediatría Continuada. 2006 Apr;4(2):103–10.
6. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2009 Dec;15(12):1628–33.
7. Lakshman A, Vincent Rajkumar S, Buadi FK, Binder M, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. Blood Cancer J. 2018 Jun 1;8(6).
8. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. Vol. 32, Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology; 2014. p. 3059–67.
9. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: An update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. Vol. 27, Journal of Clinical Oncology. 2009. p. 6041–51.

10. Lunde LE, Dasaraju S, Cao Q, Cohn CS, Reding M, Bejanyan N, et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: Risk factors, graft source and survival. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Nov 1;50(11):1432–7.
11. Demirer T, Ayli M, Dagli M, Haznedar R, Genc Y, Fen T, et al. Influence of post-transplant recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration on peritransplant morbidity in patients undergoing autologous stem cell transplantation. 2002.
12. Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer*. 1993 Sep 1;72(5):1612–7.
13. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, et al. Palifermin for Oral Mucositis after Intensive Therapy for Hematologic Cancers [Internet]. Vol. 25, *N Engl J Med*. 2004. Available from: www.nejm.org
14. Ramos Martínez A, Pintos Pascual I, Rubio EM. Infecciones en el paciente inmunocomprometido (II). *Paciente trasplantado*. Vol. 12, *Medicine*. 2018.
15. Rowe JMCNJEAWRSSDPMP, Hillard M. Recommended Guidelines for the Management of Autologous and Allogeneic Bone Marrow Transplantation: A Report from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Ann Intern Med*. 1994;120:143–58.
16. Rovira M, Ruiz Camps I. Infections in stem cell transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007 Jan 8;25(7):477–86.
17. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, Tubau F, González-Barca E, Císnal M, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013;19(5):474–9.
18. Small TN, Papadopoulos EB, Boulad F, Black P, Castro-Malaspina H, Childs BH, et al. Comparison of Immune Reconstitution After Unrelated and Related T-Cell-Depleted Bone Marrow Transplantation: Effect of Patient Age and Donor Leukocyte Infusions. 1999.

19. Moreno Camacho A, Ruiz Camps I. Infección nosocomial en el paciente receptor de un trasplante de órgano sólido o de precursores hematopoyéticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(6):386–95.
20. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification [Internet]. Vol. 40, *Clinical Infectious Diseases*. 2005. Available from: https://academic.oup.com/cid/article/40/Supplement_4/S240/437116
21. Shamsuddin H.H. DDJ. Opportunistic infections in hematopoietic transplants recipients. *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. Prevention and Control of Nosocomial Infections, 4th ed. 2003;384–409.
22. Blyth CC, Gilroy NM, Guy SD, Chambers ST, Cheong EY, Gottlieb T, et al. Consensus guidelines for the treatment of invasive mould infections in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. Vol. 44, *Internal Medicine Journal*. 2014. p. 1333–49.
23. Yuste JR, del Pozo JL, Quetglás EG, Azanza JR, Ramón J, Perea A. Infecciones más comunes en el paciente trasplantado The most common infections in the transplanted patient. Vol. 29, *An. Sist. Sanit. Navar*. 2006.
24. Lee SJ. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. 2017; Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/129/1/30/1398864/blood686642.pdf>
25. Redondo CB, Fernández Blasco G, Carlos J, Llamas V. Enfermedad injerto contra huésped en el trasplante hematopoyético. Vol. 19, *Piel*. 2004.
26. Bearman SI. The Syndrome of Hepatic Veno-occlusive Disease After Marrow Transplantation. Vol. 85, *BLOOD*. 1995.
27. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, et al. Hepatic Veno-Occlusive Disease following Stem Cell Transplantation: Incidence, Clinical Course, and Outcome. Vol. 16, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010. p. 157–68.
28. Carreras E, Díaz-Beyá M, Rosiñol L, Martínez C, Fernández-Avilés F, Rovira M. The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic

stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2011 Nov;17(11):1713–20.

29. Corbacioglu S, Jabbour EJ, Mohty M. Risk Factors for Development of and Progression of Hepatic Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome. Vol. 25, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. Elsevier Inc.; 2019. p. 1271–80.

30. Gómez-Candela C, Canales Albendea MA, Palma Milla S, de Paz Arias R, Díaz Gómez J, Rodríguez-Durán D, et al. Intervención nutricional en el paciente oncohematológico. *Nutr Hosp*. 2012;27(3):669–80.

31. Horsley P, Bauer J, Gallagher B. Poor nutritional status prior to peripheral blood stem cell transplantation is associated with increased length of hospital stay. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Jun;35(11):1113–6.

32. Salces MM, de Paz R, Hernández-Navarro F. Recomendaciones terapéuticas Recomendaciones nutricionales en el paciente oncohematológico. *Nutr Hosp*. 2006;21(3):379–85.

33. Klein S, Koretz RL. Invited Review: Nutrition Support in Patients With Cancer: What Do the Data Really Show? Vol. 9, *Nutrition in Clinical Practice*. 1994. p. 91–100.

34. Arizmendi AM, Ordóñez González J, Ortiz Leyba C. Nutrición artificial en el trasplante de células precursoras hematopoyéticas ARTIFICIAL NUTRITION IN HEMATOPOIETIC STEM CELLS TRANSPLANTATION. *Nutr Hosp*. 2005;(2):54–6.

35. Seguy D, Berthon C, Micol JB, Darré S, Dalle JH, Neuville S, et al. Enteral feeding and early outcomes of patients undergoing allogeneic stem cell transplantation following myeloablative conditioning. *Transplantation*. 2006 Sep;82(6):835–9.

36. Rao RK, Samak G. Role of glutamine in protection of intestinal epithelial tight junctions. *J Epithel Biol Pharmacol*. 2012;5(SPEC. ISSUE).

37. Lenssen P, Bruemmer B, Aker SN, McDonald GB. Nutrient Support in Haematopoietic Cell Transplantation. *JPEN* 2001. 2001;25(4):219–28.

38. Lipkin AC, Lenssen P, Dickson BJ. Nutrition issues in hematopoietic stem cell transplantation: State of the art. Vol. 20, Nutrition in Clinical Practice. 2005. p. 423–39.
39. Iestra JA, Fibbe WE, Zwinderman AH, Romijn JA, Kromhout D. Parenteral nutrition following intensive cytotoxic therapy: An exploratory study on the need for parenteral nutrition after various treatment approaches for haematological malignancies. Bone Marrow Transplant. 1999;23(9):933–9.
40. Morton AJ, Gooley T, Hansen JA, Appelbaum FR, Bruemmer B, Bjerke JW, et al. Association Between Pretransplant Interferon- γ and Outcome After Unrelated Donor Marrow Transplantation for Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase.
41. Gómez Candela C, Cos AI, Martínez MA. Soporte nutricional en el trasplante de médula ósea. Nutr Hosp 1997, 5:263-269. Nutr Hosp . 1997;5:263–9.
42. Santana Porbén S, Barreto Penié J. Metabolismo de los sustratos. En: Arenas Márquez H, Anaya Prado R (ed). Nutrición enteral y parenteral México: McGraw-Hill Interamericana,. 2007;
43. Cruzat V, Rogero MM, Keane KN, Curi R, Newsholme P. Glutamine: Metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. Vol. 10, Nutrients. MDPI AG; 2018.
44. Cubana de Alimentación Nutrición R, Belén Andrade Hernández M, Alejandra Chaug Solórzano M, Xavier Andino Rodríguez F, Rodríguez Veintimilla D. Revisión temática SOBRE LAS PROPIEDADES Y LOS USOS DE LA GLUTAMINA EN LA CITORREDUCCIÓN TUMORAL. 2017;2:430–64.
45. Curthoys NP, Watford M. REGULATION OF GLUTAMINASE ACTIVITY AND GLUTAMINE METABOLISM [Internet]. Annu. Rev. Nutr. J99S. JS. Available from: www.annualreviews.org
46. Yang C, Ko B, Hensley CT, Jiang L, Wasti AT, Kim J, et al. Glutamine oxidation maintains the TCA cycle and cell survival during impaired mitochondrial pyruvate transport. Mol Cell. 2014;56(3):414–24.

47. Nurjhan N, Bucci A, Perriello G, Stumvoll M, Dailey G, Bier DM, et al. Glutamine: A Major Gluconeogenic Precursor and Vehicle for Interorgan Carbon Transport in Man.
48. Newsholme EA, Carrie AL. Gut 1994; supplement 1: S13-S17 Quantitative aspects of glucose and glutamine metabolism by intestinal cells.
49. Verhoeven AJ, van Iwaarden JF, Joseph SK, Meijer AJ. Control of Rat-Liver Glutaminase by Ammonia and pH. Vol. 133, Eur. J. Biochem. zyxwvutsrqponm. 1983.
50. Curi R, Newsholme P, Pithon-Curi TC, Pires-De-Melo M, Garcia C, Homem-De-Bittencourt PI, et al. Metabolic fate of glutamine in immune cells. Vol. 32, Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 1999.
51. Ruderman NB, Berger M. The formation of glutamine and alanine in skeletal muscle. Journal of Biological Chemistry. 1974;249(17):5500–6.
52. Cubana de Alimentación Nutrición R, Belén Andrade Hernández M, Alejandra Chaug Solórzano M, Xavier Andino Rodríguez F, Rodríguez Veintimilla D. Revisión temática SOBRE LAS PROPIEDADES Y LOS USOS DE LA GLUTAMINA EN LA CITORREDUCCIÓN TUMORAL. 2017;2:430–64.
53. Krebs HA, Hems R, Tyler B. The Regulation of Folate and Methionine Metabolism. Vol. 158, Biochem. J. 1976.
54. Marquez J, Krause M, Matés JM, Pérez-Gómez C, Núñez De Castro I, Asenjo M, et al. Glutamine and its relationship with intracellular redox status, oxidative stress and cell proliferation/death. Vol. 34, The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2002.
55. Rohde T, Maclean DA, Klarlund Pedersen B, Rohde T. Glutamine, Lymphocyte Proliferation and Cytokine Production. Vol. 44, Scand. J. Immunol. 1996.
56. Mercadal Orfila G, Talaverón JML, García BG, Martorell C, Badía Tahull B, Molas T, et al. GLUTAMINE USE FOR PARENTERAL NUTRITION IN THE CRITICALLY ILL PATIENT: EFFECTS ON MORBIMORTALITY.

57. Felig P, Marliss E, Pozefsky T, Cahill GF. Amino Acid Metabolism in the Regulation of Gluconeogenesis in Man¹. Vol. 23, THE AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION. 1970.
58. Matsuno T. MINIREVIEW BIOENERGETICS OF TUMOR CELLS: GLUTAMINE METABOLISM IN TUMOR CELL MITOCHONDRIA. Vol. 19, Int. Y. Biochem. 1987.
59. Kaufmann SH, Earnshaw WC. Induction of apoptosis by cancer chemotherapy. *Exp Cell Res.* 2000 Apr 10;256(1):42–9.
60. Tchekmedyian NS. Costs and benefits of nutrition support in cancer. *Oncology (Williston Park).* 1995;Nov;9(11 Suppl).
61. Kuhn KS, Muscaritoli M, Wischmeyer P, Stehle P. Glutamine as indispensable nutrient in oncology: Experimental and clinical evidence. Vol. 49, *European Journal of Nutrition.* 2010. p. 197–210.
62. Huang W, Choi W, Chen Y, Zhang Q, Deng H, He W, et al. A proposed role for glutamine in cancer cell growth through acid resistance. Vol. 23, *Cell Research.* 2013. p. 724–7.
63. Rohde T, Maclean DA, Klarlund Pedersen B, Rohde T. Glutamine, Lymphocyte Proliferation and Cytokine Production. Vol. 44, *Scand. J. Immunol.* 1996.
64. Anderson PM, Lalla R v. Glutamine for amelioration of radiation and chemotherapy associated mucositis during cancer therapy. Vol. 12, *Nutrients.* MDPI AG; 2020. p. 1–15.
65. Savarese DMF, Savy G, Vahdat L, Wischmeyer PE, Corey B. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. Vol. 29, *Cancer Treatment Reviews.* W.B. Saunders Ltd; 2003. p. 501–13.
66. Gaurav K, Goel RK, Shukla M, Pandey M. Glutamine: A novel approach to chemotherapy-induced toxicity. Vol. 33, *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology.* Georg Thieme Verlag; 2012. p. 13–20.
67. Schloerb PR, Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: A randomized, doubleblind study. *JPEN J Parenter Enter Nutr.* 1999;23:117–22.

68. Albers S, Wernerman J, Stehle P VEEP. Availability of amino acids supplied intravenously in healthy man as synthetic dipeptides: 54 Kinetic evaluation of L-alanyl-L-glutamine and glycyl-L-tyrosine. *Clin Sci* . 1988;75:463–4638.
69. Schloerb P, Amare M. Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications. *J PEN*. 1993;17:407–13.
70. Piccirillo N, de Matteis S. Glutamine-enriched parenteral nutrition after autologous peripheral blood stem cell transplantation: effects on immune reconstitution and mucositis [Internet]. Vol. 88, *Haematologica/journal of hematology*. 2003. Available from: http://www.haematologica.org/2003_02/88192.htm
71. Blijlevens NMA, Donnelly JP, Naber AHJ, Schattenberg AVMB, DePauw BE. A randomised, double-blinded, placebo-controlled, pilot study of parenteral glutamine for allogeneic stem cell transplant patients. *Supportive Care in Cancer*. 2005 Oct;13(10):790–6.
72. Ziegler TR. Glutamine supplementation in bone marrow transplantation. *British Journal of Nutrition*. 2002 Jan;87(S1):S9–15.
73. Crowther M, Avenell A, Culligan DJ. Systematic review and meta-analyses of studies of glutamine supplementation in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Trasplant*. 2009;44(7):413–25.
74. Crowther M, Avenell A, Culligan DJ. Systematic review and meta-analyses of studies of glutamine supplementation in haematopoietic stem cell transplantation. Vol. 44, *Bone Marrow Transplantation*. 2009. p. 413–25.
75. da Gama Torres HO, Vilela EG, da Cunha AS, Goulart EMA, Souza MHC, Aguirre ACC, et al. Efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition on short-term survival following allo-SCT: A randomized study. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Jun;41(12):1021–7.
76. Sykorova A, Horacek J, Zak P. A randomized, double blind comparative study of prophylactic parenteral nutritional support with or without glutamine in autologous stem cell transplantation for hematological malignancies- Three years' follow-up. *Neoplasma*. 2005;52:476–82.

77. Pytlík R, Beneš P, Patorková M, Chocenská E, Gregora E, Procházka B, et al. Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: A randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Dec;30(12):953–61.
78. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, Scheltinga M, Hortos K, Bye R, et al. Clinical and Metabolic Efficacy of Glutamine-supplemented Parenteral Nutrition after Bone Marrow Transplantation A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Ann Intern Med*. 1992;116:821–8.
79. Dulcinea Herrera-Martínez A, Alhambra Expósito MR, Manzano García G, Molina Puerta MJ, Calañas Continente A, Bahamondes Opazo R, et al. Uso de la glutamina en la nutrición parenteral total de pacientes sometidos a trasplante de médula ósea. *Nutr Hosp*. 2015;31(4):1620–4.
80. Sax HC. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, controlled study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1992;16(6):589–90.
81. Pytlík R, Beneš P, Patorková M, Chocenská E, Gregora E, Procházka B, et al. Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: A randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Dec;30(12):953–61.
82. Kota H, Chamberlain RS. Immunonutrition Is Associated With a Decreased Incidence of Graft-Versus-Host Disease in Bone Marrow Transplant Recipients: A Meta-Analysis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2017 Nov 1;41(8):1286–92.
83. Cho YK, Hong SY, Jeon SJ, Namgung HW, Lee E, Lee E, et al. Efficacy of parenteral glutamine supplementation in adult hematopoietic stem cell transplantation patients. *Blood Res*. 2019;54(1):23–30.
84. Brown SA, Goringe A, Fegan C, Davies S v, Giddings J, Whittaker JA, et al. Parenteral glutamine protects hepatic function during bone marrow transplantation [Internet]. Vol. 22, *Bone Marrow Transplantation*. 1998. Available from: <http://www.stockton-press.co.uk/bmt>

85. Murray SM, Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2008.

86. Sykorova A, Horacek J, Zak P, Kmonicek M, Bukac J, Maly J. A randomized, double blind comparative study of prophylactic parenteral nutritional support with or without glutamine in autologous stem cell transplantation for hematological malignancies-three years' follow-up *.

87. August DA, Huhmann MB. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. Vol. 33, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2009. p. 472–500.

88. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clinical Nutrition. 2017;36(1):11–48.

