

GLUTAMINA ORAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS CON ALTAS DOSIS DE METOTREXATO Y DOXORRUBICINA. AÑOS 2002-2004

TERESA VANEGAS, YAJAIRA AGUILAR, ARACELIS VALERO, SIMÓN SEVILLA

UNIDAD DE HEMATO-ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA, HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR. ANGEL LARRALDE", VALENCIA, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVOS: El presente estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia de la glutamina oral a dosis de 0,5 g/kg/día en la prevención y disminución de la duración y severidad de la mucositis oral provocada por altas dosis de metotrexato y doxorubicina en pacientes ingresados en la Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde. **MÉTODOS:** Presentamos una revisión descriptiva y retrospectiva de 62 historias clínicas de pacientes que recibieron glutamina oral con esquemas de altas dosis de metotrexato y doxorubicina. **RESULTADOS:** De 62 pacientes que recibieron altas dosis de quimioterapia fueron incluidos 57 (91,93 %). El grupo etario predominante fue de 7 a 12 años (38,59 %). La mayoría de los pacientes fueron del sexo masculino (56,14 %). El grado 0 de mucositis oral representó el 66,6 %. La mucositis grado 3 se presentó en 1,75 %. La leucemia linfocítica aguda fue la neoplasia más frecuente (40,35 %). El tiempo de duración de la mucositis grado 3 fue aproximadamente 5 días. **CONCLUSIONES:** La glutamina oral es altamente efectiva para prevenir o disminuir la duración y severidad de la mucositis oral producida por el uso de altas dosis de metotrexato y doxorubicina, por lo que parece ser una simple y útil medida para incrementar la calidad de vida en los pacientes con riesgo alto de desarrollar estas lesiones.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, glutamina, mucositis, quimioterapia.

SUMMARY

OBJECTIVES: The main purpose of this study was to evaluate the effectiveness of an oral glutamine dose of 0.5 g/kg/day in the prevention and decrease of duration and severity of the oral mucositis caused by high metotrexate and doxorubicin doses in patients treated in the Unit of Pediatric Hemato-Oncology of the University Hospital Dr. Angel Larralde. **METHODS:** We present a descriptive and retrospective review of 62 medical charts of patients on high metotrexate and doxorubicin dose regimes that received oral glutamine. **RESULTS:** Of 62 patients that received high dose chemotherapeutic regimes, 57 were included in the study (91.93 %). The largest age group was of 7 -12 years (38.59 %). The predominant gender was male (56.14 %). Grade 0 oral mucositis accounted for 66.6 %. Grade 3 mucositis was observed in 1.75 %. Acute lymphocytic leukemia was the most frequent neoplasia (40.35 %). The duration of grade 3 mucositis was 5 days. **CONCLUSIONS:** Oral glutamine is highly effective to prevent or diminish the duration and severity of oral mucositis that takes place with the use of high doses of metotrexate and doxorubicin. It seems to be a simple and useful measure to increase the quality of life in the patients with high risk of developing these lesions.

KEY WORDS: Cancer, glutamine, mucositis, drug therapy.

Recibido: 20/07/2004 Revisado: 12/08/2004
Aceptado para Publicación: 20/08/2004

Correspondencia: Dra. Teresa Vanegas Espinosa
Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde".
Bárbula, Naguanagua, Estado. Carabobo, Venezuela
Teléfono: (0241) 618-0805
E-mail: vanegas4@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Los términos mucositis oral y estomatitis se usan a menudo de manera intercambiable en el entorno clínico, aunque no se refieren a procesos idénticos. La mucositis oral se refiere a una reacción inflamatoria a los fármacos quimioterapéuticos o la radiación ionizante que se manifiesta como eritema o ulceraciones y que puede verse exacerbada por factores locales. La estomatitis se refiere a cualquier trastorno inflamatorio de los tejidos orales, incluyendo mucosa, dentición, periápices y periodontio. La estomatitis comprende entonces tanto infecciones de los tejidos orales como la mucositis definida anteriormente.

Aún no se entiende bien la relación entre los trastornos de los elementos inmunitarios sistémicos producidos por la oncoterapia y los elementos inmunitarios de las mucosas ⁽¹⁻⁴⁾. La función de las citoquinas y de los subgrupos de linfocitos de las mucosas orales en la mucositis no se ha investigado sistemáticamente. Actualmente existen indicios que ciertas citoquinas como el factor alfa de necrosis tumoral y la interleucina-1 son posibles mediadores en el desarrollo de la mucositis oral.

La mucositis oral generalmente aparece entre el séptimo y décimo día después de la iniciación de la terapia oncológica de dosis elevada. Los clínicos deben permanecer alerta ante la posibilidad de que la toxicidad aumente según se escale la dosis o dependiendo de la duración del tratamiento. La quimioterapia a altas dosis como la utilizada en leucemias, sarcomas óseos y estadios avanzados o el empleo de determinados medicamentos hacen que el paciente esté en alto riesgo de desarrollar mucositis oral.

Esta mucositis generalmente es autolimitada si no está complicada por infecciones y sana

típicamente de 2 a 4 semanas después del cese de la quimioterapia citotóxica. Sin embargo, muchos de los pacientes que presentan estas lesiones, concomitantemente desarrollan cuadros de neutropenia moderada a severa que intensifica las lesiones y prolonga el tiempo de curación.

La evaluación sistemática de la cavidad oral después del tratamiento permite identificar las lesiones en forma temprana. La higiene oral y otras medidas de atención secundaria son importantes para reducir al mínimo la severidad de las mismas. Estas lesiones aumentan el riesgo de infección sistémica y producen dolor de significación clínica. Todo esto ha conllevado a la utilización de nutrientes de soporte que disminuyan los efectos colaterales de las terapias citotóxicas. Entre estos nutrientes parece tener relevancia la glutamina, que es un aminoácido que puede sintetizarse en el organismo a partir de otros aminoácidos tales como la valina, la isoleucina o el ácido glutámico. Se le considera un aminoácido esencial condicionado o semi-esencial ya que si bien no está dentro del grupo de los esenciales, en algunas condiciones tales como estrés, trauma, infección, entrenamiento intenso o cáncer, su consumo excede su síntesis y se convierte en esencial. Newsholme y col. ⁽⁵⁾, han propuesto que los aminoácidos glutamina y glutamato deberían ser considerados tan importantes como la glucosa para el mantenimiento y promoción de la función celular. Tienen importantes funciones como combustible oxidativo para el intestino y para las células del sistema inmune.

La suplementación con glutamina durante la terapia oncológica es un área de interés en la investigación actual. Las primeras investigaciones demostraron la utilidad de glutamina oral en el mantenimiento de la estructura y función intestinal antes y durante la radiación abdominal. Al mismo tiempo, la glutamina también puede incrementar la efectividad

tumorigenicida de algunas quimioterapias.

Estudios recientes en humanos documentaron que incluso bajas dosis de glutamina son útiles en la prevención y tratamiento de las mucositis oral cuando se usa como enjuague bucal. Dosis terapéuticas de glutamina oral han sido efectivas en la disminución de la duración y en el alivio de la sintomatología producida por la mucositis. La glutamina oral ha mostrado ser efectiva en reducir la bacteremia y la injuria a las mucosas asociada a altas dosis de metotrexate y doxorubicina. La carencia de glutamina puede contribuir al daño de las mucosas.

Los parámetros de dosificación para la glutamina oral han variado sustancialmente en los últimos años. La mayoría de las investigaciones recientes han usado la dosis estándar de 0,5 gramos por kilo de peso corporal. Esta concentración se considera adecuada para cubrir las demandas de glutamina. Ziegler y col. ⁽⁶⁾, realizaron estudios evaluando dosis crecientes de glutamina y los resultantes niveles de metabolitos parcialmente tóxicos; la administración parenteral de altas dosis (0,75 g/kg/día) no produjo elevación de la concentración sérica de glutamato o de amoníaco.

Debido a que la glutamina libre es inestable en solución, solo está disponible en pequeñas cantidades en la mayoría de los alimentos enterales comerciales. Existe actualmente la glutamina en polvo y granulada, económica, bien tolerada y fácil de administrar. La glutamina en polvo se puede mezclar en cualquier bebida o alimento blando, o disolverse en agua y verterse directamente en una sonda de alimentación enteral. Es virtualmente insípida y no causa obstrucción de las sondas de alimentación u otros problemas de administración. Debido a su inestabilidad, las soluciones de glutamina se deben usar lo más pronto posible después de su preparación o refrigerar y usar dentro de las primeras 24 horas.

El objetivo de este trabajo fue evaluar en un estudio no aleatorizado, retrospectivo y

descriptivo el uso de glutamina oral en pacientes oncológicos pediátricos que recibieron altas dosis de metotrexate y doxorubicina con el fin de demostrar la eficacia del producto en la prevención y disminución de la duración y severidad de la mucositis oral en estos pacientes con miras a mejorar su calidad de vida.

MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, no aleatorizado en pacientes que recibieron altas dosis de metotrexato y doxorubicina y que habían tenido en ciclos anteriores lesiones de mucositis oral durante el tratamiento. Se revisaron 62 historias clínicas de pacientes ingresados en la Unidad de Hemato-Oncología del Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde en el período comprendido entre enero de 2002 a abril de 2004, programados para recibir esquemas de altas dosis de quimioterapia basada en metotrexate y doxorubicina. Se incluyeron pacientes de 1 mes de edad hasta 22 años con diferentes diagnósticos histológicos. Se excluyeron 5 pacientes por incumplimiento de las especificaciones de la preparación de la glutamina. Se registraron variables como la edad, el sexo, el diagnóstico histológico y el grado de la mucositis utilizando la evaluación de toxicidad de la quimioterapia según el Grupo Cooperativo Europeo (Grado 0 sin lesiones; Grado 1 dolor y eritema; Grado 2 eritemas y úlceras, puede comer sólidos; Grado 3 úlceras, solo dieta líquida; Grado 4 alimentación imposible).

Los datos fueron recopilados en una base de datos (Excel para Windows, Microsoft Corp., USA), se tabularon y se presentaron en forma de figuras y cuadros.

La forma oral de la glutamina fue en polvo en presentación de sobres de 15 gramos (Glutapak-10, Victus de Venezuela). Cada sobre equivale a 10 gramos de L-glutamina y 5 gramos de maltodextrina. La dosis utilizada fue de 0,5

gramos por kilo por día. Se disolvió la dosis correspondiente en 60 mL de agua previamente hervida o líquidos claros, o en comidas semisólidas. La forma de administrarlo fue en una o dos tomas al día, iniciando el tratamiento 24 horas antes de la administración de la quimioterapia y manteniéndolo hasta 14 días después de la misma. Se instruyó al Servicio de Nutrición en la forma de preparación y también a los familiares cuando los pacientes cumplían quimioterapia en forma ambulatoria.

RESULTADOS

De 62 pacientes sometidos a regímenes de quimioterapia de altas dosis, basada en metotrexate y doxorubicina, se incluyeron 57 para estudio (91,93 %). Cinco pacientes fueron excluidos (8,5 %) por no haber cumplido con las especificaciones de la preparación de la glutamina.

La muestra estuvo representada por 32 pacientes del sexo masculino (56,14 %) y 25 pacientes del sexo femenino (43,85 %). La distribución por grupos etarios muestra una mayor prevalencia en la edad escolar (38,59 %) en el rango comprendido entre 6 años y 11 meses hasta 11 años y 11 meses (Cuadro 1).

El diagnóstico histológico que prevaleció fue la leucemia linfoide aguda en fase de inducción en 23 pacientes (40,35 %), seguido de los osteosarcomas en 14 pacientes (24,56 %). El diagnóstico menos frecuente fue el linfoma no Hodgkin en 5 pacientes (8,77 %) (Cuadro 2).

El grado de mucositis que prevaleció fue el Grado 0 en 38 pacientes (66,6 %), seguido del Grado 1 en 13 pacientes (22,80 %), Grado 2 en 5 pacientes (8,77 %) y Grado 3 en 1 paciente (1,75 %). No se observó ningún caso de mucositis Grado 4 (Cuadro 3).

La duración promedio de la mucositis oral fue de aproximadamente 5 días después de haber aparecido las manifestaciones clínicas. En el

Cuadro 1. Distribución de la edad en pacientes oncológicos pediátricos con altas dosis de metotrexate y doxorubicina y glutamina oral.

Edad (años)	Pacientes	%
< 2	6	10,52
2 – 6	12	21,05
7- 12	22	38,59
12-18	15	26,31
> 18	2	3,50
Total	57	100

Cuadro 2. Distribución del diagnóstico histológico en pacientes oncológicos pediátricos con altas dosis de metotrexate y doxorubicina y glutamina oral.

Diagnóstico histológico	Pacientes	%
Leucemia linfoide aguda	23	40,35
Linfoma no Hodgkin	5	8,77
Osteosarcoma	14	24,56
Sarcoma Ewing	7	12,28
Rabdomiosarcomas y otros tumores de partes blandas	8	14,03
Total	57	100

Cuadro 3. Distribución de la mucositis según el grado en pacientes oncológicos pediátricos con altas dosis de metotrexate y doxorubicina y glutamina oral.

Mucositis	Características	Pacientes	%
Grado 0	Sin lesiones	38	66,6
Grado 1	Dolor y eritema,	13	22,80
Grado 2	Eritema y úlcera.		
	Puede comer sólido	5	8,77
Grado 3	Úlcera.Solo dieta líquida	1	1,75
Grado 4	Alimentación imposible	0	0
Total		57	100

caso de la mucositis Grado 3 la mejoría fue expresada por el alivio del dolor y el inicio de la tolerancia a sólidos.

DISCUSIÓN

La nutrición parenteral suplementada con glutamina es costosa y difícil de producir. Esto se debe a la inestabilidad del aminoácido libre en solución. Gardemann y col. ⁽⁷⁾, demostraron que la glutamina enteral mejora la absorción de glucosa, un efecto no observado cuando la glutamina se administra intravenosamente. En la práctica, muchos médicos han encontrado que los pacientes pueden tolerar suficiente líquido por vía oral como para permitir la administración de glutamina por esta vía, incluso cuando están mantenidos bajo nutrición parenteral. Por estas razones, muchos investigadores y médicos tratan de administrar la glutamina por vía oral o enteral en lugar de la vía parenteral, siempre que sea posible ⁽⁸⁾.

Debido a que la glutamina libre es inestable en solución, sólo está disponible en pequeñas cantidades (aproximadamente 5 g/L) en la mayoría de los alimentos enterales comerciales. Varias fórmulas enterales en polvo han sido suplidas con glutamina, pero usualmente son muy costosas y poco agradables. El alimento es una fuente pobre de glutamina dado que contiene apenas 3 % a 4 % de la cantidad total de aminoácidos en el músculo animal.

La administración oral de glutamina es una forma poco costosa y conveniente de proveer este nutriente en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia. La ingesta normal de glutamina es aproximadamente 1 g/día, el resto es sintetizado por el músculo vía reacción de la glutaminasa.

En un estudio de investigación experimental la glutamina oral fue usada en pacientes con cáncer a bajas dosis (0,13 g/kg/día), no encontrándose muchas evidencias clínicas de

mejoría de la mucositis oral. Muchos investigadores creen que estos resultados se deben a las dosis bajas que usaron de glutamina.

En la mayoría de los pacientes con cáncer, la depleción de glutamina se desarrolla con el tiempo. Aunque es bien conocido que estos pacientes exhiben altos niveles de consumo de glutamina ⁽³⁾, el metabolismo orgánico no ha sido bien estudiado. Se producen también efectos catabólicos por la terapia antineoplásica, formando ambos parte del proceso. Un grupo de estudio midió el flujo de aminoácidos a través de extremidades de pacientes mal nutridos con cáncer pero no reportaron cambios en los niveles de glutamina porque las concentraciones de glutamina y glutamato fueron medidas conjuntamente ⁽⁴⁾.

Aunque la quimioterapia induce mucositis oral como efecto colateral secundario, pocos tratamientos han mostrado ser efectivos en reducir la severidad o la duración del dolor a nivel de la mucosa oral (crioterapia oral, el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, sucralfato).

El uso óptimo de la glutamina oral a dosis de 0,5 g/kg/día en el contexto de prevenir o de mejorar las lesiones en mucosa oral pareciera ser el más adecuado, ya que estudios previos con dosis más altas no han modificado en forma sustancial las lesiones de mucositis cuando se comparan con las dosis antes señaladas. Adicionalmente con dosis más elevadas se han encontrado niveles de urea y amonio discretamente elevados, por lo que se sugiere usar la glutamina con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática aún a dosis de 0,5 g/kg/día.

En nuestro estudio y en otras experiencias clínicas con leucemia, linfomas no Hodgkin, sarcomas y osteosarcomas la glutamina fue efectiva con regímenes de quimioterapia en las cuales el uso de doxorubicina o metotrexate fue asociado con mucositis previas. Concluimos que la suplementación de glutamina oral en

polvo a dosis de 0,5 g/kg/día diluido en 60 mL de agua previamente hervida, en líquidos claros o alimentos semi-sólidos es una simple y efectiva medida para prevenir y /o disminuir la duración y la severidad de la mucositis oral producida por altas dosis de metotrexate y doxorubicina. Esta dosis de glutamina fue bien tolerada por

todos los pacientes sin presentar efectos colaterales inherentes a su uso. Recomendamos el uso rutinario de la glutamina oral en esquemas de quimioterapia altamente productores de mucositis.

REFERENCIAS

1. Sonis ST, Costa JW Jr, Evitts SM, Lindquist LE, Nicolson M. Effect of epidermal growth factor on ulcerative mucositis in hamsters that receive cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;74(6):749-755.
2. Keith JC Jr, Albert L, Sonis ST, Pfeiffer CJ, Schaub RG. IL-11, a pleiotropic cytokine: exciting new effects of IL-11 on gastrointestinal mucosal biology. *Stem Cells.* 1994;12(Suppl 1):79-89.
3. Charland SL, Bartlett DL, Torosian MH. A significant methotrexate-glutamine pharmacokinetic interaction. *Nutrition.* 1995;11(2):154-158.
4. Anderson PM, Ramsay NK, Shu XO, Rydholm N, Rogosheske J, Nicklow R, et al. Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22(4):339-344.
5. Newsholme P, Procopio J, Lima MM, Pithon-Curi TC, Curi R. Glutamine and glutamate—their central role in cell metabolism and function. *Cell Biochem Funct.* 2003;21(1):1-9. Review.
6. Ziegler TR, Benfell K, Smith RJ, Young LS, Brown E, Ferrari-Baliviera E, et al. Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1990;14(4 Suppl):137-146.
7. Gardemann A, Watanabe Y, Grosse V, Hesse S, Jungermann K. Increases in intestinal glucose absorption and hepatic glucose uptake elicited by luminal but not vascular glutamine in the jointly perfused small intestine and liver of the rat. *Biochem J.* 1992;283(Pt 3):759-765.
8. Powell-Tuck J. Glutamine, parenteral feeding, and intestinal nutrition. *Lancet.* 1993;342(8869):451-452.