

GLUTAMINA Y MUCOSITIS, MÁS ALLÁ DE LA EVIDENCIA, UNA GRAN CONTROVERSIA

ANDRÉS FELIPE CARDONA ZORRILLA, MD

MEDICINA INTERNA, EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA, F. ONCOLOGÍA CLÍNICA, INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA,
BOGOTÁ, COLOMBIA

La mucositis es una complicación frecuente y severa de la terapéutica oncológica que ha aumentado en frecuencia con la adecuación de las medidas de soporte instauradas para el manejo de los efectos tóxicos inducidos por la quimioterapia y la radioterapia. Se ha estimado que aproximadamente 400 000 nuevos pacientes por año en Estados Unidos desarrollarían alteraciones gastrointestinales agudas o crónicas después del tratamiento con agentes quimioterapéuticos; el 40 % de ellos, por regímenes convencionales y el resto por protocolos de alto riesgo ⁽¹⁾. En el Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá D.C., Colombia) se ha encontrado una proporción de incidencia de mucositis del 39 % en pacientes adultos expuestos a quimioterapia y radioterapia concomitante para el manejo de tumores de la cabeza y el cuello y del 62 % en sujetos con neoplasias hematológicas ⁽¹⁾. Lo anterior, nos ha llevado a crear un especial interés en el área de la investigación clínica en intervenciones para optimizar el control de los síntomas y la reducción de la morbilidad y mortalidad secundaria a la mucositis severa.

Diferentes estudios han mostrado que entre el 40 % y el 80 % de los pacientes con neoplasias presentan algún signo de malnutrición durante el curso de su enfermedad ⁽²⁾. Dentro del espectro nutricional las neoplasias generan un estado fisiológico de estrés caracterizado por la deficiencia relativa de glutamina y otros aminoácidos, condición que parece exacerbar los efectos adversos de diversas terapias oncológicas sobre los tejidos expuestos ⁽²⁾. La deficiencia de glutamina altera la función inmune disminuyendo la capacidad mitogénica de los linfocitos y alterando la actividad de las células natural killer; además, trastorna el balance nitrogenado, modifica la capacidad replicativa de la mucosa intestinal (especialmente a nivel de las criptas) y desensibiliza a las células tumorales frente al daño celular ^(2,3).

Sin embargo, los experimentos clínicos han mostrado resultados disímiles. La evidencia disponible sugiere que el suplemento con glutamina disminuye la incidencia y severidad de la mucositis provocada por quimioterapia, la diarrea generada por irinotecan, la neuropatía provocada por paclitaxel, la proporción de presentación de enfermedad venoclusiva en sujetos tratados con altas dosis de quimioterapia y trasplante de células progenitoras, y la cardiotoxicidad por exposición a antracíclicos ⁽⁴⁾. En paralelo, el uso de suplementos ricos en glutamina ha demostrado utilidad marginal en el tratamiento de soporte de otras condiciones como el politraumatismo, el manejo de choque

Recibido: 24/05/2005 Revisado: 25/05/2005

Aceptado para Publicación: 28/05/2005

Correspondencia: Dr. Andrés Felipe Cardona Zorrilla.

Calle 1 N° 9-85, Piso 2 Grupo Medicina Interna –
Oncología Clínica, Bogotá, D.C., Colombia.

E-mail: ceditorial@incancerologia.gov.co,
acardonaz@yahoo.com

inducido por sepsis, y la reducción de costos en terapia intensiva ⁽⁴⁾.

A pesar de encontrar literatura que favorece o rechaza el uso de glutamina en diversas dosis (5 a 30 g/d por 5 o más días, administrados por diferentes vías) y surtidas circunstancias y enfermedades, aun tengo enormes dudas, sustentadas en el arcano principio de la desconfianza hacia aquellos procedimientos que sirven para tratarlo todo. Mi incertidumbre, se encuentra sustentada en hallazgos opuestos obtenidos a partir de estudios clínicos e integrativos aparentemente bien diseñados y conducidos.

Se han publicado varias revisiones sistemáticas que integran el conocimiento al respecto, la primera de ellas desarrollada por miembros de la Colaboración Cochrane, incluyó 24 informes con 4 intervenciones nutricionales en pacientes con trasplante de médula ósea tratados con glutamina oral versus placebo o nutrición parenteral (NP) y glutamina versus NP estándar. Se reunieron datos acerca de las características de los participantes, los efectos adversos, la neutropenia, el cambio porcentual en el peso corporal, la enfermedad de injerto versus huésped y supervivencia. Dos estudios (82 sujetos), encontraron que los enjuagues con glutamina redujeron los días de neutropenia (6,82 días, IC del 95 %, (1,67-11,98) P= 0,009) comparados con el placebo. Tres experimentos clínicos (103 sujetos) mostraron que los pacientes que recibieron NP con glutamina tenían una menor estadía hospitalaria (6,62 días, IC del 95 % 3,47, 9,77, P= 0,00004) comparados con los pacientes que recibieron NP estándar. De manera adicional, dos estudios (73 sujetos) indicaron que los pacientes que recibieron NP más glutamina tenían menor incidencia de hemocultivos positivos (OR 0,23, IC del 95 %, 0,08-0,65, P= 0,006) comparados con los que recibieron NP estándar. Se concluyó, que los pacientes que recibieron NP con glutamina en comparación con los que sólo fueron tratados con NP estándar, abandonaron el hospital

precozmente y que aparentemente estos experimentaron una menor incidencia de hemocultivos positivos ⁽⁵⁾. No obstante, la revisión no encontró que el aminoácido tuviera utilidad explícita para modificar el curso o la severidad de la mucositis.

Por otra parte, Clarkson y col. ⁽⁵⁾, realizaron una revisión sistemática enfocada al uso de intervenciones terapéuticas para la prevención de mucositis que incluyó 52 estudios y 3 594 pacientes asignados de forma aleatoria. Las intervenciones evaluadas fueron: glutamina, aciclovir, elixir bucal de alopurinol, amifostine, antibiótica para administración tópica, bencidamina, camomila, clorhexidina, ácido fólico, factores estimulantes de colonias (GM-CSF), enzimas hidrolíticas, chips de hielo, atención oral preventiva, pentoxifilina, povidona, prednisona, propantelina, prostaglandina, sucralfato y traumeel. De las 21 intervenciones valoradas, nueve mostraron algún beneficio para la prevención o reducción de la gravedad de la mucositis; las que tuvieron una diferencia significativa en comparación con el placebo o ningún tratamiento fueron: el uso de alopurinol (OR = 0,01; IC del 95 %: 0 a 0,03), el amifostine que proporcionó un beneficio mínimo en la prevención (RR= 0,95, IC del 95 %: 0,91 a 0,99), el uso tópico de antibióticos (RR= 0,87, IC del 95 %: 0,79 a 0,97), el GM-CSF (RR= 0,51, IC del 95 %: 0,29 a 0,91), las enzimas hidrolíticas (RR= 0,49, IC del 95 %: 0,30 a 0,81) y los chips de hielo (OR= 0,42, IC del 95 %: 0,19 a 0,93). Las otras intervenciones que mostraron algún beneficio fueron la bencidamina, los protocolos de atención oral preventiva y la povidona.

Sin embargo, la glutamina no apareció dentro del breve y heterogéneo grupo de tratamientos favorecidos (es poco probable que este resultado sea dependiente de no haber considerado los 4 estudios clínicos con resultados a favor y en contra del uso del aminoácido publicados en los últimos dos años, dado que la actualización de

la revisión de Clarkson y col. se realizó a finales de 2002) ⁽⁶⁾. Como si fuera poco, y para oscurecer la discusión, algunos estudios han encontrado que la administración parenteral de soluciones ricas en glutamina en pacientes expuestos a esquemas intensivos de quimioterapia puede aumentar la frecuencia de mucositis severas, incrementar el requerimiento de opioides para el control de dolor y otros síntomas, y ocasionar estancias hospitalarias más prolongadas ^(7,8). Además, en un experimento controlado, las recaídas tumorales tempranas, los costos y la mortalidad fueron mayores en el grupo de sujetos intervenidos con glutamina ⁽⁷⁾.

El estudio presentado por Vanegas y col. en el número anterior de la Revista Venezolana de Oncología recrea algunas dudas razonables a la luz de la epidemiología y de la clínica. En primera instancia, se trata de una breve serie de casos (57 pacientes) que especificó las dosis de los agentes quimioterapéuticos y los esquemas empleados en el tratamiento de los sujetos incluidos. Además, el grupo no pareció ser homogéneo, debido a que incluyeron 18 pacientes menores de 6 años, en los que la patología y la intervención podrían tener un comportamiento diferente. Llama la atención, la baja frecuencia de mucositis severas debido a un posible sesgo de selección, con un tiempo medio de duración de la toxicidad a nivel de las mucosas que favorece esta apreciación. Por estos motivos no es posible extrapolar la información a la población general, y mucho menos inferir que 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 doxorubicina y methotrexate ⁽⁹⁾.

De estas reseñas queda como conclusión que se necesita un mayor número de ensayos bien diseñados y correctamente implementados, con un número suficiente de participantes para realizar recomendaciones contundentes que

sustenten el uso regular de la glutamina. Estos estudios podrían diseñarse y llevarse a cabo en la población colombiana y venezolana, tomando como iniciativa las investigaciones previas, usando un modelo multicéntrico.

REFERENCIAS

1. Avila A, Cardona AF, Perea AH. Fisiopatología, prevención y tratamiento de la mucositis inducida por quimio y radioterapia. *Rev Col Cancerol.* 2000;41(1):36-53.
2. Savarese DM, Savy G, Vahdat L, Wischmeyer PE, Corey B. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. *Cancer Treat Rev.* 2003;29(6):501-513.
3. Piccirillo N, De Matteis S, Laurenti L, Chiusolo P, Sora F, Pittiruti M, et al. Glutamine-enriched parenteral nutrition after autologous peripheral blood stem cell transplantation: Effects on immune reconstitution and mucositis. *Haematologica.* 2003;88(2):192-200
4. García-de-Lorenzo A, Zarazaga A, García-Luna PP, González-Huix F, López-Martinez J, Mijan A, et al. Clinical evidence for enteral nutritional support with glutamine: A systematic review. *Nutrition.* 2003;19(9):805-811.
5. Murray SM, Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD002920.
6. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD000978.
7. Pytlik R, Benes P, Patorkova M, Chocenska E, Gregora E, Prochazka 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;30(12):953-961.
8. Schloerb PR, Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: A randomized, double-blind study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1999;23(3):117-122.
9. Vanegas T, Aguilar Y, Valero A, Sevilla S. Glutamina oral en pacientes pediátricos oncológicos con altas dosis de metotrexato y doxorubicina. Años 2002-2004. *Rev Venez Oncol.* 2004;16(4):207-212.