

**USO DE LA GLUTAMINA COMO COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON CANCER: REVISION DE LITERATURA**

Verónica Espinosa Tobón

TRABAJO DE GRADO

Presentado como requisito parcial para optar al título de

NUTRICIONISTA DIETISTA

DIRECTOR: Claudia Patricia Contreras N.D.

CODIRECTOR: Yadyra Cortes. N.D. MSc.

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

Bogotá, D. C. Junio 10 de 2011

NOTA DE ADVERTENCIA

Artículo 23 de la Resolución N° 13 de Julio de 1946

“La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Solo velará por que no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y por qué las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vea en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia”.

**USO DE LA GLUTAMINA COMO COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON CANCER: REVISION DE LITERATURA**

Verónica Espinosa Tobón

APROBADO

Claudia P. Contreras.

Nutricionista Dietista

Director

Yadyra Cortes.

Nutricionista Dietista MSc

Asesor

Carolina Méndez

Nutricionista Dietista.

Jurado

**USO DE LA GLUTAMINA COMO COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON CANCER: REVISION DE LITERATURA**

Verónica Espinosa Tobón

APROBADO

Ingrid Schuler PhD
Decano Académico
Facultad de Ciencias

Yadyra Cortes. N.D. MSc.
Director de Carrera
Nutrición y Dietética.

DEDICATORIA

A mis padres y hermanos, a mi esposo y a mis hijas, por su paciencia, comprensión, colaboración y amor.

A Dios por haberme permitido llegar hasta aquí y no haberme dejado perecer en el intento.

AGRADECIMIENTOS

Doy gracias a Dios por permitirme hacer este trabajo, a mi familia por haberme acompañado en este duro camino, a la Dra. Yadyra Cortes por su amistad, apoyo incondicional y por su profesionalismo. A mi directora Claudia Contreras, por hacerme ver que las cosas no son fáciles de conseguir pero que siempre se es capaz, a Martha Liévano por su paciencia, comprensión y apoyo y a la Dra. Gilma Olaya quien no me permitió darme por vencida y estar aquí culminando mí sueño. A mis compañeras por estar siempre ahí cuando las necesite.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN

ABSTRACT

1. INTRODUCCION.....	11
2. MARCO TEORICO.....	12
2.1. Cáncer.....	12
2.2. Etiología del Cáncer.....	12
2.3. Tratamiento.....	13
2.4. Glutamina.....	13
3. JUSTIFICACION.....	15
4. OBJETIVO GENERAL.....	15
5. MATERIALES Y METODOS.....	15
5.1. Diseño de la investigación.....	16
5.2. Población Estudio y muestra.....	16
5.3. Variables.....	16
6. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS.....	18
7. CONCLUSIONES.....	28
8. RECOMENDACIONES.....	29
9. REFERENCIAS.....	30
ANEXOS.....	36

INDICE DE TABLAS

Tabla No 1. Definición de variables.....	16
Tabla No 2. Distribución de artículos según año de publicación.....	19
Tabla No 3. Relación de artículos según tipo de estudio.....	19
Tabla No 4. Tamaño de la muestra.....	20
Tabla No 5. Clasificaciones por edad y sexo.....	20
Tabla No 6. Tiempo de intervención.....	21
Tabla No 7. Tipo de cáncer.....	22
Tabla No 8. Localización del cáncer.....	22
Tabla No 9. Relación tratamiento oncológico y vía de administración de glutamina.	23

RESUMEN

Antecedentes: Se sabe que los estudios en animales han mostrado mejoría y efectos positivos en la recuperación de los síntomas inducidos por la terapia oncológica con la administración de glutamina, es por ello que se desea indagar sobre la información existente dentro de los estudios científicos recientes, acerca de la relación entre el uso de glutamina como parte del tratamiento coadyuvante para mejorar la sintomatología propia de la terapia oncológica en los pacientes humanos con cáncer. Objetivo: Describir los resultados de los estudios de intervención realizados desde el año 2005 al 2011, relacionados con el uso de la glutamina en pacientes donde se instaure tratamiento de quimio y radioterapia, como coadyuvante en el tratamiento del cáncer, que se encuentren en las bases de datos de artículos biomédicos med line, medscape, scielo. Diseño: Se realizó una revisión narrativa de los hallazgos y los contenidos de los artículos encontrados, usando como instrumento una matriz de recolección de datos elaborada en el programa Excel. Resultados: Relacionados con el tema se encontraron 11 artículos a nivel de intervención; 7 de los 11 artículos fueron ensayos clínicos aleatorizados; 8 de los 11 artículos reportan intervención en población adulta, 6 de los cuales se refieren a adultos mayores. El tiempo de intervención mostró un rango de 1 a 4 semanas en 7 de los 11 artículos. La quimioterapia como tratamiento se reportó en 7 de los 11 estudios. El mismo número de estudios implementó alimentación enteral por vía oral. Se obtuvieron resultados positivos con relación a la sintomatología pos terapia en 9 estudios, relacionados principalmente con la mejoría en síntomas como la mucositis y la esofagitis inducida por tratamiento, tanto en adultos como en niños. Conclusiones: La dosis frecuentemente administrada de glutamina fue de 30 g/día distribuida en dos o tres tomas diarias de 15 g y 10 g respectivamente. La administración de glutamina a la dosis mencionada, antes, durante y después del tratamiento, presento un efecto benéfico en la disminución de la aparición y la duración de la mucositis y esofagitis inducida por tratamiento, tanto en adultos como en niños, con tipo de cáncer carcinomas en variadas localizaciones. En niños pos trasplantados la suplementación mostro beneficios en la disminución de la aparición de la fiebre pos trasplante, así como la disminución en la incidencia del SOS y la estancia hospitalaria. A pesar de lo observado dentro de los estudios analizados en la revisión, la cantidad de estudios podrían no ser suficientes para sustentar el uso de la glutamina en pacientes con cáncer, por lo que se sugiere aumentar la revisión retrospectivamente y realizar nuevos estudios de intervención.

ABSTRACT

Background: It is known that studies in animals have shown improvement and positive effects on recovery from symptoms induced by cancer therapy with the administration of glutamine, which is why we want to investigate existing information within the recent scientific studies, about the relationship between the use of glutamine as part of adjuvant to improve the symptoms characteristic of cancer therapy in human patients with cancer.

Objective: To describe the results of intervention studies from 2005 to 2011, related to the use of glutamine in patients where treatment was begun chemo and radiation therapy as an adjunct in the treatment of cancer, which are the bases data line med biomedical articles, Medscape, scielo.

Design: We conducted a narrative review of the findings and content of the articles found using a matrix as an instrument of data collection program developed in Excel.

Results: Related item 11 items were found at the level of intervention, 7 of the 11 items were randomized trials, 8 of the 11 articles report on adult intervention, 6 of which relate to older adults. The speaking time showed a range from 1 to 4 weeks in 7 of 11 items. The chemotherapy treatment was reported in 7 of the 11 studies. The same number of studies implemented enteral feeding by mouth. Positive results were obtained regarding the symptoms after therapy in 9 studies, mainly related to improvement in symptoms such as mucositis and esophagitis induced by treatment in both adults and children.

Conclusions: The dose frequently administered glutamine was 30 g/ day divided into two or three daily doses of 15 g and 10 g respectively. The administration of glutamine to the dosage mentioned before, during and after treatment, presented a beneficial effect in reducing the occurrence and duration of mucositis and esophagitis induced by treatment in both adults and children with cancer carcinomas in various locations. In children transplanted after supplementation showed benefits in reducing the occurrence of fever after transplantation, the decrease in the incidence of SOS and hospital stay. Although observed in the studies analyzed in the review, the number of studies may not be sufficient to support the use of glutamine in patients with cancer; it is suggested to increase the retrospective review and further studies of intervention.

1. INTRODUCCION

En los últimos años, dados los cambios climáticos, los cambios en los estilos de vida, en los patrones de alimentación en los hábitos de la población, las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) han mostrado un incremento, entre las cuales el cáncer ha tomado un lugar importante¹. Según el DANE (Departamento administrativo nacional de estadísticas de Colombia), para el año 2008 el número de muertes por causa de tumores malignos fue de 15.849 en hombres y de 16.832 en mujeres, ocupando el cuarto y tercer lugar respectivamente, frente a causas como enfermedades del sistema circulatorio, causas externas (accidentes, agresiones, envenenamiento) y otras causas (trastornos mentales, otras enfermedades, malformaciones)¹

En Colombia para el periodo 2002 – 2006 se presentó una incidencia de nuevos casos en mujeres de 196.9 por cada 100.000 habitantes y para hombres de 186.6¹. Las localizaciones que mostraron incidencias más altas fueron en orden decreciente para hombres: próstata, estómago, pulmón, colon, recto y ano y para mujeres: mama, cérvix, tiroides y estómago.^{1, 2, 3.}

Para el año 2008, el cáncer fue la causa de muerte de aproximadamente el 13 % de la población mundial según la OMS, y el mismo ente calcula que para el año 2030 se doblara este porcentaje, refiriéndose en general a todos los tipos de cáncer existentes.⁴ (carcinomas, sarcomas, linfomas y leucemias.) En Colombia para el año 2008 se hablaba de una tasa de mortalidad en mujeres para todo tipo de cáncer del 72.8 % y para los hombres de 72.2 %.¹

Aunque el 30 % de los cánceres son prevenibles⁴ los resultados mostrados en cifras, han generado un gran interés en la investigación de tratamientos coadyuvantes, que permitan mejorar la calidad de vida a las personas que padecen la enfermedad. La administración de glutamina como coadyuvante en el manejo de pacientes que reciben tratamientos agresivos e invasivos con quimioterapia y radioterapia se muestra como una alternativa^{5,6,7} con resultados positivos en relación a la disminución de la sintomatología pos-terapia de dichos tratamientos.^{8,9,10}

Se buscó con esta revisión describir y extraer la información contenida en los estudios científicos realizados durante los últimos seis años (2005 al 2011), relacionados con el uso de glutamina como coadyuvante en el tratamiento de los pacientes con cáncer que

reciben quimio o radioterapia, identificando aspectos importantes de la información en ellos contenida, que permitan conocer la efectividad y fortalecer el uso de la glutamina a nivel hospitalario y ambulatorio en estos pacientes.

2. MARCO TEORICO

2.1 CANCER

El cáncer es un crecimiento tisular producido por la proliferación continua de células anormales con capacidad de invasión y destrucción de otros tejidos.¹¹ El cáncer, que puede originarse a partir de cualquier tipo de célula en cualquier tejido corporal, no es una enfermedad única sino un conjunto de enfermedades que se clasifican en función del tejido y célula de origen.^{11,12.}

Existen cientos de formas distintas, siendo tres los principales subtipos; los sarcomas que proceden del tejido conectivo, como huesos, cartílagos, nervios, vasos sanguíneos, músculos y tejido adiposo; los carcinomas que proceden de tejidos epiteliales como la piel o los epitelios que tapizan las cavidades y órganos corporales, y de los tejidos glandulares de la mama y próstata;¹¹ y las leucemias y linfomas, que incluyen los cánceres de los tejidos formadores de las células sanguíneas.^{11,13} Los carcinomas incluyen algunos de los cánceres más frecuentes,^{11,13.} los de estructura similar a la piel se denominan carcinomas de células escamosas. Los que tienen una estructura glandular se denominan adenocarcinomas.^{11,13} Las leucemias producen inflamación de los ganglios linfáticos, invasión del bazo y médula ósea, y sobreproducción de células blancas inmaduras.¹³

2.2. ETIOLOGIA DEL CANCER

Ciertos factores son capaces de originar cáncer en un porcentaje de los individuos expuestos a ellos. Entre éstos se encuentran la herencia, los productos químicos, las radiaciones ionizantes, las infecciones o virus y traumas.¹² Las investigaciones en gran proporción se han conducido a analizar la forma como estos diferentes factores pueden interactuar de una manera multifactorial y secuencial para producir tumores malignos. El cáncer es, en esencia, un proceso genético.¹¹ Las alteraciones genéticas celulares pueden ser heredadas o producidas por un virus o por una lesión externa, desencadenando un sin número de cambios nucleares entre los que se cuenta el crecimiento tumoral.^{11,12.}

2.3. TRATAMIENTO:

El tratamiento varía de acuerdo con el tipo de cáncer y con su estadio. Si el cáncer está confinado a un sólo lugar y no se ha diseminado, los tratamientos más comunes son la cirugía y la administración de medicamentos oncológicos.¹³ Éste es el caso de los cánceres de piel, pulmón, mamas y colon; si el tumor se ha diseminado sólo a los ganglios linfáticos locales, éstos se pueden extirpar.¹² Si el cáncer (tumor) no se puede extirpar totalmente por medio de cirugía, las opciones de tratamiento son: radioterapia, quimioterapia o ambas, que en algunos de los casos, se instauran después de la cirugía para prevenir la reaparición del tumor.^{12,13} La radioterapia es el uso médico de las radiaciones, en donde un rayo (X o gamma) cruza una parte determinada del organismo alterando el ADN celular y por consiguiente el código genético, causando daños irreversibles en la célula llevando a la muerte celular.¹⁴ La quimioterapia se define como el conjunto de medicamentos (agentes citotóxicos) administrados al paciente durante un determinado periodo de tiempo o por ciclos, estos medicamentos tienen como objetivo impedir la replicación celular y causar apoptosis de las células.¹⁵ La quimioterapia a diferencia de la radioterapia actúa a nivel sistémico, entre sus efectos secundarios se pueden mencionar: vómitos, diarrea, mialgias, artralgias, resequedad en las mucosas, disgeusia y anorexia.¹³ La radioterapia genera efectos secundarios más limitados a nivel de piel y mucosas (según la localización), y en ocasiones diarrea, vomito, disgeusia y anorexia cuando la irradiación es a nivel de tracto gastrointestinal.^{11,13}

2.4. GLUTAMINA

La glutamina es un aminoácido condicionalmente esencial, es uno de los más abundantes en el organismo, y se utiliza como combustible de células en rápida proliferación, como las células intestinales, macrófagos y linfocitos.^{10,16,17} La glutamina y alanina son sintetizadas a partir de los aminoácidos ramificados durante el catabolismo proteico, cuando aumentan sus necesidades; también es utilizada en hígado para la producción de proteínas de fase aguda en situaciones de estrés.^{9,10} Por tal razón en situaciones donde el catabolismo proteico prima en el metabolismo del paciente (pacientes críticos, post-operatorios, ayunos prolongados o pacientes desnutridos y con cáncer) se le considera como un aminoácido esencial ya que su demanda supera la producción endógena.^{8,18} En dichas situaciones, se sugiere la adición de glutamina en la alimentación, ya que mejora la respuesta inmune en la mucosa gastrointestinal y previene el deterioro de la función de

barrera (tejido linfoide asociado al intestino GALT),¹⁹ disminuyendo el riesgo de infecciones por translocación bacteriana, además de mejorar la retención de nitrógeno a nivel intestinal¹⁹.

Los tratamientos oncológicos (quimioterapia, radioterapia o ambas), frecuentemente tienen efectos secundarios, involucrando en algunos de los casos, directamente el intestino y su funcionalidad. Es por ello que la glutamina y el efecto regenerador mencionado, parece tener un papel importante en la recuperación de los pacientes sometidos a estos tratamientos^{8,16,20,21}

La Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral A.S.P.E.N. en *Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patients de 2010* recomienda 30 gr/día o 0.5 gr/Kg/día de glutamina para adultos y 0.3 gr/Kg/día en niños, dosificación apoyada en estudios realizados por varios investigadores durante los últimos años.^{22,23,24,25,26}

En algunos de los estudios que muestran los beneficios de la glutamina en pacientes críticos la suplementación es realizada con fórmulas que tienen glutamina libre,^{6,7,17} en otros casos mezclada con arginina sin mostrar beneficios adicionales a los anteriormente mencionados.²⁷⁻²⁹

Se debe tener en cuenta que la glutamina libre no es estable en soluciones líquidas por más de 24 horas^{30,31}, por eso se encuentra en fórmulas en polvo para reconstituir en dosis que varían entre 5 – 15 gr.

En relación al tratamiento de pacientes oncológicos que reciben radioterapia y quimioterapia, los investigadores han demostrado los beneficios del uso de la glutamina en la protección del tacto gastrointestinal, fortaleciendo el GALT, evitando así la traslocación bacteriana,^{8,21,31} la disminución de las mialgias y altralgias padecidas como consecuencia de la quimio y la radioterapia,^{32,33} la detención del crecimiento tumoral por el aumento del glutatión (tripeptido con acción antioxidante a nivel intestinal) y la acción de las células natural killer en presencia de dosis de glutamina que oscilan entre 0.5-0.7 gr/Kg/día en pediatría y hasta 0.8 gr/kg/día en adultos^{34,35,36,37} en el tratamiento de la mucositis, causada por la radioterapia tanto en adultos como en niños, mostrando una recuperación más rápida de la mucosa y una disminución del dolor más rápida administrada simultáneamente con los analgésicos,^{25,38,39,40} en la esofagitis causada por la quimioterapia los resultados han mostrado una reducción en la aparición y en la duración de la inflamación.^{21,24,41}

3. JUSTIFICACION

El efecto de la glutamina como coadyuvante en el tratamiento del cáncer, ha demostrado tener beneficios en la disminución de la sintomatología pos terapia en ratas que reciben quimioterapia y radioterapia, además de mostrar efectos de reducción en el crecimiento tumoral y el aumento del glutatión y de las natural killer, permitiendo la focalización de la terapia y la protección de otros tejidos. Son estos hallazgos, los que motivan a indagar en el campo de los estudios de intervención en humanos, para describir lo que allí se ha encontrado con respecto a los efectos de la glutamina en la sintomatología inducida por las terapias oncológicas en pacientes con cáncer. Es por esta razón que es importante recopilar los datos existentes sobre su administración en pacientes oncológicos y el efecto sobre la sintomatología pos terapia, identificando aspectos importantes de la información, que permitan al profesional nutricionista o medico tener claridad acerca de la recomendación de su uso a nivel hospitalario y ambulatorio.

4. OBJETIVO GENERAL

Describir los resultados de los estudios de intervención realizados desde el año 2005 al 2011, relacionados con el uso de la glutamina, vía enteral o parenteral, en humanos, donde se instaure tratamiento de quimio y radioterapia como coadyuvante en el tratamiento del cáncer, que se encuentren en las bases de datos de artículos biomédicos med line, medscape, scielo.

5. MATERIALES Y METODOS

Se realizó la búsqueda de los artículos en bases de datos biomédicas (medscape, medline, scielo) teniendo en cuenta los siguientes criterios de búsqueda: artículos de intervención, en inglés y español que se hayan publicado durante los años 2005 al 2011, en seres humanos, tanto en adultos como en pediatría, en donde estuviese instaurada la administración, vía enteral o parenteral de glutamina, como coadyuvante en el tratamiento oncológico con quimio y radioterapia. Se diseñó una matriz de recolección de datos elaborada en el programa Excel con las referencias y datos de cada uno de los estudios encontrados en las bases de datos especializadas, donde se tuvieron en cuenta variables como: el tipo de estudio, tamaño de la muestra, edad de la población, sexo, tiempo de intervención, tipo de cáncer y su localización, tipo de tratamiento. Allí también se referenciaron los resultados y las conclusiones de los mismos. Anexo No 1

Términos MeSH: Glutamine and Neoplasm.

5.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Se realizó una revisión narrativa,⁴² que buscó describir y analizar la información presentada por estudios originales acerca del uso de glutamina en pacientes con cáncer y su relación con la disminución de los síntomas pos terapia. Se plantea la posibilidad que debido a la búsqueda selectiva en bases de datos, no todos los artículos existentes hayan sido incluidos en la revisión.

5.2. POBLACIÓN ESTUDIO Y MUESTRA

La población estudio estuvo determinada por los artículos científicos publicados desde el año 2005 al año 2011, que tuvieran información relacionada con glutamina y cáncer, y la muestra final fueron los estudios que abordaran el uso de la glutamina, vía parenteral o enteral, por sonda o administrado vía oral, en pacientes con cáncer de cualquier tipo, adultos o niños que recibieran tratamiento de quimio o radio terapia según los criterios de búsqueda ya citados. La muestra final quedó conformada por 11 artículos.

5.3. VARIABLES

Como variables se tomaron en cuenta: el tipo de estudio, tamaño de la muestra, edad de la población, la clasificación por grupo etareo, sexo, tiempo de intervención, tipo de cáncer, tipo de tratamiento oncológico, vía de administración y dosificación.

TABLA No 1. Definición de Variables.

DEFINICION DE VARIABLES		
VARIABLE	DEFINICION	INDICADORES
Tipo de estudio	Características que definen el tipo procesos para realizar el estudio.	No de artículos aleatorizados y randomizados No de artículos casos y controles

Tamaño de la muestra.	Cantidad en número de pacientes que forman los grupos de estudio dentro de los artículos.	Número de pacientes intervenidos por estudio. Número de pacientes no intervenidos.
Clasificación por grupo etareo	Ubicación según la edad de los pacientes pertenecientes al estudio.	Numero de estudios en: Adultos: entre 18 y 59 años Adulto mayor: más de 60 años Niños: 0 a 17años 11 meses y 29 días
Sexo	Sexo biológico del paciente	Masculino Femenino
Tiempo de intervención	Tiempo de duración del tratamiento de soporte nutricional.	Tiempo en semanas
Tipo de cáncer	Definición según la clasificación del National Cancer Institute de los Estados Unidos según el tipo de células que los constituyen.	No de artículos relacionados con: Carcinomas Sarcomas Linfomas y Leucemias Todos los tipos
Localización	Órgano donde se desarrolla el cáncer	No de artículos en donde se presentan las siguientes localizaciones: Cabeza y cuello Vías digestivas bajas Sangre Mama Pulmón Dermatológico

		Variadas localizaciones: Mezcla en el mismo estudio canceres en diversas localizaciones.
Tratamiento	Tratamiento oncológico instaurado a los pacientes del estudio	Radioterapia Quimioterapia Radioterapia y quimioterapia
Vía de administración de glutamina.	Vía por la cual la glutamina es administrada al paciente	Parenteral Enteral por sonda Enteral vía oral
Dosificación	Cantidad de glutamina suministrada.	Gramos por día. Número de veces en el día.
Resultados de la intervención.	Estudios en los que se muestra el beneficio o no de la suplementación con glutamina	No de estudios que mostraron mejoría en la sintomatología. No de estudios que no mostraron mejoría en la sintomatología

7. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Al finalizar la revisión dentro de las bases de datos citadas se encontraron 11 artículos que cumplieron los criterios de búsqueda mencionados. La distribución de los mismos según el año de publicación se observa a continuación en la tabla No 2.

Tabla No 2. DISTRIBUCIÓN DE ARTÍCULOS SEGÚN AÑO DE PUBLICACIÓN.

AÑO DE PUBLICACION	No DE ARTICULOS
2005	0
2006	2
2007	3
2008	3
2009	2
2010	1
2011	0

En relación con el tipo de estudio, todos los artículos hicieron parte de la clasificación de ensayos clínicos, entre los que se pueden diferenciar, ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados⁴³. Se encontró una mayor proporción de estudios aleatorizados (7 de 11), con respecto a los no aleatorizados. (4 de 11).^{25,26,44,45-47}

En los cuatro ensayos clínicos no aleatorizados, el grupo control no recibió ningún tipo de suplementación.

Tabla No 3. RELACIÓN DE ARTÍCULOS SEGÚN TIPO DE ESTUDIO.

TIPO DE ESTUDIO	NÚMERO DE ARTÍCULOS
Ensayo clínico aleatorizado	7
Ensayo clínico no aleatorizado	4

El promedio de pacientes convocados para los estudios fue mayor entre los rangos de 26 a 50 y de 51 a 100 pacientes. El número de pacientes intervenidos fue variado, se manejaron rangos de categorización para agruparlos, como se muestra en la tabla No 4, la literatura no tiene una definición para una muestra óptima para un estudio, ello depende del tipo de estudio y del número de personas que hagan parte de la población del mismo, de igual forma, no determina el éxito o no de un estudio.⁽⁴⁸⁾

Tabla No 4. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

NUMERO DE PACIENTES	NUMERO DE ARTÍCULOS
0-25	1
26-50	4
51-100	4
Más de 100	2

Ocho de los once artículos corresponden a intervención en población adulta ^{24-26,29,44-46,49} en donde la participación del grupo de pacientes adultos mayores se observó en 6 de los 8 estudios en adultos. Existe información de reporta una mayor incidencia de cáncer para este grupo poblacional, se presenta un número mayor de casos de cáncer de piel y estomago tanto en hombres como en mujeres, así como el cáncer de próstata en hombres.⁵⁰

Los estudios en población pediátrica corresponden a los tres restantes.^{23,47,51} Un estudio se realizó en población pre escolar y escolar en 21 pacientes con edades comprendidas entre 1 y 17 años y dos en población escolar, uno de ellos en 46 pacientes con edades entre los 6 y 12 años y el segundo en 76 pacientes con edades entre los 8 y los 12 años. Tabla No 5.

Tabla No 5 CLASIFICACIONES POR EDAD Y SEXO

CLASIFICACION DE LA POBLACION		CLASIFICACION POR GRUPOS DE EDAD	
Clasificación	No Artículos	Grupo de edad	No de artículos
Adultos	8	Adultos jóvenes	2
		Adultos mayores	6
Niños	3	Pre-escolares y escolares	1
		Escolares	2

Solo se encontró un estudio en donde el sexo de los participantes fuera femenino exclusivamente ⁴⁴, relacionado este con carcinoma de mama, dado que es esta población la que presenta una mayor incidencia de dicha localización y tipo de cáncer.

El tiempo de intervención, es decir el número de semanas que duró la administración de glutamina, mostró un rango de 1 a 4 semanas tanto en adultos como en niños, en 7 de los 11 estudios. En los 4 estudios restantes los rangos de tiempo se ubicaron de 5 a 8 semanas en 2 de los artículos y en los otros dos de 9 a 12 semanas. El tiempo que ha sido documentado como el óptimo para la administración de glutamina se encuentra alrededor de las 1.7 y 2.5 semanas de tratamiento según lo referido por Decker y Wischmeyer en su revisión titulada “Glutamina indicada en cáncer?” y “Clinical Applications Past Present and Future” respectivamente.^{16,22,52} Tabla No 7.

Tabla No 6. TIEMPO DE INTERVENCIÓN

TIEMPO EN SEMANAS	NUMERO DE ARTÍCULOS
1-4	7
5-8	2
9-12	2

Cinco de once estudios incluyeron más de un tipo de cáncer y más de una localización,^{23,25,45-47} entre los que se pueden destacar dos de los artículos que incluyeron población pediátrica, uno estudió pacientes con leucemias, linfomas y sarcomas,⁴⁷ y el otro linfomas ,sarcomas y carcinomas en variadas localizaciones.²³

Cuatro de los estudios incluyeron pacientes con carcinomas, dos de ellos con localización en pulmón uno en mama y el restante fue un carcinoma colorectal^{24,26,44,49} dos de los estudios analizados involucraron pacientes con linfomas y leucemias,^{29,51} uno de ellos, en pacientes adultos con linfoma de localización cabeza y cuello y el otro en pacientes pediátricos con trasplante de medula.⁵¹ Tabla No 7.

En los 3 estudios que involucraron adultos mayores, el tipo de cáncer fue el carcinoma en 2 de los 3 artículos con localización en pulmón, y el restante del tipo linfomas con localización en cabeza y cuello.^{24,29,49}

Tabla No 7. TIPO DE CÁNCER.

TIPOS	NO DE ARTÍCULOS
Carcinoma	4
Linfoma y leucemias	2
Más de un tipo	5

Se encontró un artículo para cada una de las siguientes localizaciones: mama, sangre, vías digestivas bajas y cabeza y cuello, ^{26,29,44,47} dos estudios involucraron pacientes con cáncer de pulmón ^{24,49} y los cinco restantes estudiaron población con una localización no tumoral específica (varias localizaciones en un mismo estudio). Tabla No 8

Tabla No 8. LOCALIZACIÓN DEL CÁNCER

DESCRIPCIÓN	No de artículos
Mama	1
Vías digestivas bajas.	1
Sangre	1
Pulmón	2
Cabeza y cuello	1
Más de una localización	5

La quimioterapia fue el tipo de tratamiento oncológico presente en 7 de los 11 estudios, de estos 7 estudios 2 fueron en carcinomas, ^{26,44} uno de mama ⁴⁴ tratado con tetraciclinas, tratamiento que muestra mejor efectividad para este tipo de cáncer ⁵³ y el otro en vías digestivas bajas ²⁶ en donde se instauró tratamiento con oxaliplatino. Este medicamento ha demostrado tener una mejor respuesta en el manejo de pacientes con cánceres de este tipo y una menor posibilidad de metástasis. ^{54,55} Los cinco estudios restantes, presentaban variadas localizaciones ^{23,25,45-47}

Los estudios en donde la quimioterapia fue realizada simultáneamente con radioterapia fueron 3 de 11. Dentro de este grupo, 2 estudios fueron en carcinoma de pulmón ^{24,49} y uno en leucemia. ⁵¹ En estos tipos de cáncer, cuando hay diseminación a ganglios linfáticos, es común que se instaure un tratamiento mixto, el cual no solo controla el

crecimiento y reaparición del tumor sino que también prolonga la vida del paciente con mayor eficiencia que la radioterapia solamente.^{56,57}

El estudio que intervino pacientes pos quirúrgicos de cáncer de cabeza y cuello tipo linfoma, solo implementó radioterapia.²⁹ Este tratamiento es comúnmente instaurado pos resección, con el fin de evitar la reaparición del tumor.⁵⁷ Tabla No 9.

Tabla No 9. RELACIÓN TRATAMIENTO ONCOLOGICO Y VIA DE ADMINISTRACION DE GLUTAMINA

TRATAMIENTO ONCOLOGICO		ADMINISTRACION DE GLUTAMINA	
Tratamiento	No artículos	Vía de administración	No de artículos
Quimioterapia	7	Enteral vía oral	7
Radioterapia	1	Enteral vía oral	1
Quimio y radioterapia.	3	Parenteral	1
		Enteral vía oral	2

La dosis de administración fue de 30 g por día, en 9 de los 11 artículos^{23-26,29,45-47,49} administrados en dos dosis diarias de 15 g o en 3 dosis de 10 gr del suplemento oral de glutamina, diluido en agua o en jugo. Los 9 estudios sugerían un volumen mínimo de dilución de 100 ml^{23-26,29,45-47,49}, pero debido a que la glutamina en polvo tiende a no diluir completamente, se le indicaba al paciente para su comodidad, que podía llevarlo a un volumen máximo de 300ml aclarando que debía beber todo el preparado. La preparación y administración de la glutamina estuvo a cargo de los pacientes en 9 de los 11 estudios, el investigador se encargaba de la distribución de las mezclas o las formulas.

Uno de los estudios utilizo una dosificación de 7.5 g de glutamina, divididos en tres tomas de 2.5 g, diluidos en un volumen total de 100ml de agua para realizar enjuagues bucales⁴⁵.

El estudio que instauro el soporte parenteral lo hizo a una dosificación de 0.4 g /Kg/día de una mezcla dipeptidica de l-alanina y l- glutamina, con o sin nutrición parenteral total adicional, vía catéter central.⁵¹

Los protocolos utilizados por los investigadores en los estudios revisados, están soportados según sus referencias bibliográficas en estudios anteriores que han probado la efectividad tanto de las dosis como del tiempo de intervención,^{16,17-19}

De los 11 estudios analizados, 9 de ellos presentan resultados positivos en los pacientes con respecto al uso de la glutamina como coadyuvante, mostrando mejoría en la sintomatología pos tratamiento; en dos de los artículos se muestra que, por causas externas como trasladar la responsabilidad de la administración de los suplementos a los pacientes^{46,47} no se obtuvo la certeza de la administración de los mismos, al observar las bitácoras de evaluación mal diligenciadas.

En uno de los estudios de pacientes con carcinoma de pulmón sus autores²⁴, discuten si el hecho de no manejar la administración de glutamina como tratamiento preventivo sino curativo, en casos de mucositis y esofagitis inducida por quimio y radioterapia es la causa que genera diferencias al comparar los resultados de su estudio con otros en donde se implementaba la administración de glutamina para el mejoramiento de los síntomas ya mencionados, en los cuales con tratamientos pre y pos terapia los resultados fueron de mayor beneficio para los pacientes.^{28,31,38,}

Se observaron resultados benéficos con relación al manejo de la mucositis y esofagitis tanto en pacientes adultos como pediátricos en 7 de los 11 artículos, demostrando una disminución en la duración y la reaparición de las mismas (según la escala del Radiation Therapy Oncology Group RTOG,) durante tratamientos oncológicos posteriores, además de una disminución en el tiempo de uso de antibióticos en los grupos que recibieron glutamina, con respecto a los controles.^{23,25,29,44,49}

En un estudio en pacientes adultos, con carcinoma colorectal²⁶, se determinó que los pacientes que recibieron glutamina vía oral, a una dosis de 15 g dos veces al día, durante siete días consecutivos, iniciando el día de la quimioterapia y repitiendo la dosificación a las 2 semanas, (grupo con glutamina n=42 y control n=44) desarrollaban menos neuropatías periféricas²⁶, (16.7% contra 38.6%) después de dos ciclos de tratamiento nutricional y mejoraban la sensibilidad en quienes ya la padecían, evitando aumentar a grados 3 y 4 de severidad de las mismas, (según escala subjetiva del Instituto Nacional del Cáncer (USA)¹⁴. También se mostró una disminución en las dosis de quimioterapia y una mejor respuesta al tratamiento, fundamentado en la premisa de que la neuropatía es uno de los síntomas de toxicidad frecuentes en la quimioterapia con oxaliplatino, y la glutamina reduce esa toxicidad, por lo que los investigadores opinan que en el grupo que recibió glutamina se utilizarían menores cantidades del medicamento.²⁶.

Un estudio, que incluyó 41 pacientes adultos, con cánceres en varias localizaciones, que recibían tratamiento de quimioterapia basada en taxanos se les aplicó una evaluación para identificar la escala de disgeusia según la VAS⁴⁵ (visual analoge scale), no se demostró una relación de beneficio entre la administración de glutamina y la disgeusia, por lo que no se soporta su uso como coadyuvante en dichos tratamientos.⁴⁵ Se recalca el hecho de que la administración de glutamina en este estudio se realizó solo durante la terapia oncológica, a lo que los investigadores atribuyen los resultados fallidos.⁴⁵

En otro de los estudios realizado en 472 adultos mayores, en donde el grupo control estuvo constituido por 237 pacientes⁴⁶ a quienes se les administró una mezcla placebo isocalórica, normo proteica que contenía 7.72 gr de l-alanina, 4.28 gr de l-glicina, 2.96 gr de l-serina 1.23 gr de ácido glutámico, 30.52 gr de gelatina, y el grupo de intervención integrado por 235 pacientes a quienes se le administró una mezcla que contenía 3 gr de hidroximetilbutirato HMB, 14 g de arginina y 14 gr de glutamina.⁴⁶ Se observó una baja correlación entre la ganancia de peso y la administración de glutamina en los pacientes con quimioterapia, con respecto al placebo.⁴⁶ Vale la pena aclarar que el protocolo de administración no fue cumplido en su totalidad por los pacientes, debido a la toxicidad gastrointestinal de la mezcla de intervención, la cual causó vómitos, diarrea y náuseas en los participantes, razón por la cual los investigadores justifican los resultados poco concluyentes del estudio.⁴⁶

En niños pos trasplantados de médula ósea, la administración vía parenteral de glutamina a una dosis de 0.4 g/kg/día, a partir del día 9 al día 21 post trasplante, mostró una disminución en la aparición y la duración de la fiebre post-trasplante, una menor incidencia de síndrome de obstrucción sinusoidal⁵¹ (SOS) con los siguientes resultados: 2 de 21 pacientes del grupo a quienes se les administró glutamina, presentaron SOS post tratamiento y 7 de 20 en el grupo control, además de una menor aparición de mucositis relacionada con el tratamiento, y una disminución en el periodo de hospitalización de los pacientes que recibieron glutamina respecto al grupo control, (duración media total de hospitalización de 37 días), 12 de 21 pacientes en el grupo con administración de glutamina y 6 de 20 pertenecientes al grupo control, fueron dados de alta antes de los 37 días.⁵¹

En otro de los estudios realizados en población pediátrica⁴⁷ los resultados para disminución de la incidencia y la severidad de la mucositis no mostraron beneficios a una dosis de 0.65 g/Kg/día vía oral, administrada como dosis única iniciando el día 1 de la quimioterapia y subsecuentemente durante 7 días; en 50 de 76 pacientes no se encontró

significancia estadística basados en escalas subjetivas de evaluación de toxicidad⁴⁷. En este estudio el grupo control fueron los mismos pacientes a quienes en el siguiente ciclo no se les administro la glutamina. Es de aclarar que la administración de la glutamina y la veracidad de la información en el cumplimiento, dependía de los padres o cuidadores de los pacientes⁴⁷, quienes en ocasiones no la administraron según los protocolos establecidos dentro del estudio y por ende las variables no fueron controladas adecuadamente, por lo que los autores sugieren estudios posteriores realizando las correcciones pertinentes para minimizar las fallas presentadas y exponer resultados concretos.⁴⁷

Todos los artículos analizados se encontraron en idioma inglés, solo un estudio se encontró en español, pero también tenía su versión en inglés por lo que se elige analizar toda la documentación en dicho idioma.

Dentro de la búsqueda se encontraron 6 artículos aplicados a animales, los cuales no fueron analizados dentro de la matriz por contener variables no extrapolables con las de los seres humanos, pero que presentaban hallazgos interesantes para tener en cuenta en esta discusión. En estos estudios se observaron temas relacionados con la conservación de la masa magra y grasa en tratamientos con quimioterapia y su relación con la suplementación con glutamina, la cual mostraba un efecto protector de estos compartimentos corporales evitando el desgaste y disminución de los mismos,⁵⁸ además de mostrar una disminución en el daño intestinal en animales con cáncer de mama que reciben quimioterapia, y de una menor incidencia de mucositis.⁵⁸

En su estudio, Kauffman y Spring,⁵⁹ demostraron un aumento en la actividad de las células Natural Killer por la conservación en los niveles del glutatión en el intestino, con una consecuente disminución del crecimiento tumoral, estos resultados fueron obtenidos por medio de estudios histológicos post mortem de ratas inducidas a cáncer de mama que recibieron tratamiento de quimioterapia.⁵⁹

Todorova y Kauffman presentaron en su estudio,⁶⁰ que la administración de glutamina oral en ratas que recibían quimioterapia con doxorubicina tenía un efecto cardioprotector, beneficio que se evidenciaba en los excelentes niveles ecocardiográficos de las ratas pertenecientes al grupo que recibió la glutamina con respecto al grupo control.⁶⁰

Otro de los hallazgos observados dentro de los estudios en ratas, fueron los beneficios de la administración de glutamina y PUFA ω -3 que administrados por separado demostraban

efectos de reducción en el crecimiento tumoral, pero al administrarlos simultáneamente, no ejercían ningún efecto sobre el crecimiento tumoral.⁶¹

Hongyu y colaboradores^{62,63} relatan en sus estudios la disminución en las diarreas severas inducidas por los tratamientos con CPT11 y 5 Fluoracilo como resultado de la administración de glutamina, pos terapia, por lo que los investigadores determinaron que es recomendable su uso como coadyuvante en dichos tratamientos.^{62,63.}

Varios de los artículos aquí reportados, han sido analizados por los investigadores en revisiones recientes, entre los que se pueden mencionar la revisión realizada por Erick Roth en el año 2007¹⁹, Jodie E. Noé en el año 2011⁷, Beth Storey en el año 2007⁶⁴ y el realizado por Paul Wischmeyer, Xue Hongyu y colaboradores en enero del presente año,⁶⁵ lo que permitió dar vigencia a muchos de los artículos que se encuentran en las bases de datos, solo se mencionan como apoyo y soporte de la revisión.

8. CONCLUSIONES

- Los ensayos clínicos aleatorizados primaron como tipo de estudio realizado en los estudios analizados en esta revisión.
- El grupo de edad mayormente intervenido es el adulto mayor, para ambos sexos, presentando como tipo de cáncer el carcinoma con localización a nivel de pulmón.
- El tratamiento oncológico frecuentemente encontrado fue la quimioterapia a base de taxanos y tetraciclinas.
- La administración de glutamina frecuentemente usada como coadyuvante en el tratamiento de los pacientes oncológicos dentro de la muestra de estudios seleccionados, fue enteral vía oral no forzada, a una dosis de 30 g/Kg/día, dividida en dos o tres tomas diarias diluidas en agua o jugos.
- El uso de glutamina en pacientes oncológicos que reciben tratamientos de quimio y radioterapia demostró ser efectivo en el manejo de la mucositis y esofagitis inducida por el tratamiento oncológico tanto en pacientes adultos como pediátricos.
- En niños pos trasplantados el uso de glutamina como coadyuvante del tratamiento oncológico, mostro un efecto benéfico en la disminución de la aparición y la duración de la fiebre pos trasplante y la incidencia de aparición de síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS), y una reducción en la duración media de hospitalización.

9. RECOMENDACIONES

- Una de las áreas que demuestra tener un amplio campo para el desarrollo de investigaciones en el uso de glutamina como coadyuvante, es la población pediátrica con cáncer, no solo para evaluar los efectos de la misma sobre mucositis y esofagitis, sino también en sintomatologías como diarreas inducidas por tratamiento y directamente sobre el comportamiento de la patología frente a la administración de la misma. (disminución o aumento del crecimiento tumoral). Se recomienda tener en cuenta este grupo para desarrollar e implementar nuevos procesos de administración de glutamina y evaluar sus efectos y resultados
- Es necesaria la realización de investigaciones que permitan mejorar la metodología de los estudios para lograr minimizar los inconvenientes relacionados con la misma, y que además permitan la obtención de resultados concluyentes que le brinden al profesional médico o nutricionista, la confianza del uso de la glutamina como coadyuvante, tanto a nivel hospitalario como ambulatorio en el paciente oncológico que recibe quimio y radioterapia.
- A pesar de que los estudios con animales no son extrapolables con los de humanos, y si representan una base confiable de información sobre los efectos de la administración de glutamina como coadyuvante en el tratamiento del cáncer, valdría la pena realizar estudios en humanos en donde se pudiesen observar y evidenciar los beneficios relacionados con la administración de glutamina.
- Es necesario realizar estudios de intervención con administración de glutamina en pacientes oncológicos que reciban quimio y radioterapia para analizar el efecto de esta en la disminución de la sintomatología inducida por los medicamentos y las radiaciones.
- Generar un llamado a los profesionales nutricionistas a investigar en el campo del uso de la glutamina como coadyuvante en el tratamiento de pacientes con cáncer, a nivel de intervención tanto en pediatría como en adultos.

10. REFERENCIAS

1. DANE. Mortalidad General por grandes causas. Bogotá D.C. Colombia.2008.
2. Anónimo. Ministerio de la protección social, Cáncer en cifras. Bogotá D.C. Colombia2010.
3. GLOBOCAN. Cifras estimadas de incidencia y mortalidad para cáncer en Colombia. Francia2008.
4. OMS. Datos y estadísticas de La Organización Mundial de la Salud. Plan de medidas MPOWER. Francia2008.
5. Danielle B PF, Gallo C. Oral glutamine in the prevention of fluoracil induced toxicity, a double blind placebo controlled, randomized trial. GUT. 2001;48:28-33.
6. McQuiggan M. KR, Sailors M.,Ahn C.,McKingley B., Moore F. Enteral glutamine during active Shock resuscitation is safe and enhances tolerance of enteral feeding. Journal of Enteral and Parenteral Nutrition. 2008;32.
7. Noe JE. L-glutamine use in the treatment and prevention of mucositis and cachexia: a naturopathic perspective. Integr Cancer Ther. 2009 Dec;8(4):409-15.
8. Shogo Yoshida MM, Hiromasa Fujita. Effects of glutamine supplements and radio chemotherapy on systemic immune and gut barrier functions in patients with advanced esophageal cancer. Annals of Surgery. 1998:485-91.
9. Souba WW. Glutamine and Cancer. Annals of Surgery. 1993;218:715-28
10. Wischmeyer P. Glutamine Role in critical illness and ongoing critical trials. Current opinion in Gastroenterology. 2003;24:190-7.
11. Moscow J.A. CKH. Biology of cancer. 23rd ed. Philadelphia2007.
12. Goldman L AD, editor. Epidemiology of Cancer. 23rd edition ed. Philadelphia2007
13. Murphy G. LW, Lenhard L. Manual de la Sociedad Americana de Cancer
14. Instituto Nacional del Cáncer E.E.U.U. Photodynamic Therapy for Cancer. Hoja informativa 77 2005.
15. Tamayo Tamayo PCML, Martha Cecilia. . Guía de enfermería para la manipulación de medicamentos citostáticos. Revista de enfermería. 2001;4(2):28-32.
16. Wischmeyer P. PE. Clinical Application of L-glutamine Past, Present and Future. American society for parenteral and enteral nutrition. 2008;18:377-55.

17. Ziegler T. R. BLR, Persinger R.L., Young S.L. Effects of glutamine supplementation on circulating lymphocytes after bone marrow transplantation. A pilot study. *Am Med Sci.* 1998; 315:4-10.
18. Garrel DR PJ, Nedelec B,. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Crit. Care Med.* 2003; 31:2444 -9.
19. Roth E. Nonnutritive Effects of Glutamine. *The Journal of Nutrition* 2008;138: 2025S–31S.
20. Schroeder J, Alteheld B, Stehle P, Cayeux MC, Chiolero RL, Berger MM. Safety and intestinal tolerance of high-dose enteral antioxidants and glutamine peptides after upper gastrointestinal surgery. *Eur J Clin Nutr.* 2005 Feb; 59(2):307-10.
21. Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2009 Jan;19(1):29-34.
22. ASPEN. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient:. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition,* . 2010;33, No. 3:277-316.
23. Okur A, Ezgu FS, Tumer L, Cinasal G, Oguz A, Hasanoglu A. Effects of oral glutamine supplementation on children with solid tumors receiving chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006 Jun; 23(4):277-85.
24. Algara M, Rodríguez N, Vinals P, La cruz M, Foro P, Reig A, et al. Prevention of radio chemotherapy-induced esophagitis with glutamine: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Oct 1; 69(2):342-9.
25. Choi K, Lee SS, Oh SJ, Lim SY, Jeon WK, Oh TY, et al. The effect of oral glutamine on 5-fluorouracil/leucovorin-induced mucositis/stomatitis assessed by intestinal permeability test. *Clin Nutr.* 2007 Feb; 26(1):57-62.
26. Wang WS, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, et al. Oral glutamine is effective for preventing oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer patients. *Oncologist.* 2007 Mar; 12(3):312-9.
27. O'Dwyer ST. Glutamine supplementation in colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2007 Nov; 9(9):852; author reply 3-4.
28. P.M. A. Oral glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy. *Cancer.* 1998;83:1433-9

29. O. Izaola DAdL, L. Cuellar, MC Terroba, M Ventosa, T Martin, R Aller. Influence of an immuno-enhanced formula in postsurgical ambulatory patients with head and neck cancer. *Nutricion Hospitalaria*. 2010; 25(5):793-6.
30. Savy GK. Application for glutamine supplementation in oncology. *Journal of the American Dietetic Association (Oncology Nutrition Dietetic Practice Group)*. 2007; 8:9-11.
31. Wischmeyer P, Savarese D. Savy G., Vahdat, L. Corey B. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. *Cancer Treatment Reviews*. 2003:501-13.
32. Amara S. Oral glutamine for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Pharmacotherapy*. 2008 Oct; 42(10):1481-5.
33. Savarese D. BJ, Corey B. Glutamine treatment of paclitaxel-induced myalgias and arthralgias. *Journal of Clinical Oncology*. 1998; 16:3918-9.
34. Yoshida S. KA, Yamsaki K. Effect of glutamine supplementation on protein metabolism and glutathione in tumor- bearing rats. *Journal Parenteral and Enteral*
35. Austen T.R DPS, Sitren H, Souba W.W. The effects of glutamine-enriched total parenteral nutrition tumor growth and host tissues. *Annals of Surgery*. 1992; 215:107-13.
36. Machtay M, Washam C, Devine P. Pilot study of accelerated radiotherapy with concurrent chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 2005 Apr; 32(2 Suppl 3):S9-12.
37. Dupertuis YM, Benais-Pont G, Buchegger F, Pichard C. Effect of an immunonutrient mix on human colorectal adenocarcinoma cell growth and viability. *Nutrition*. 2007 Sep; 23(9):672-80.
38. Huang Y.E. LSW, Wang C.J. Oral Glutamine to alleviate radiation induced oral mucositis: A pilot randomized trial. *International Journal of Radiation, Oncology, Biology, Physis*. 2000; 46:535-9.
39. Vanegas T.A AY, Valero A, Sevilla S. Glutamina oral en pacientes pediátricos. *Rev Venez Oncol*. 2004; 16:207-12.
40. Das S, Kar Mahapatra S, Gautam N, Das A, Roy S. Oxidative stress in lymphocytes, neutrophils, and serum of oral cavity cancer patients: modulatory array of L-glutamine. *Support Care Cancer*. 2007 Dec; 15(12):1399-405.
41. Anderson P.M SG, Skubitz K.M. Oral glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy. *Cancer*. 1998; 83: 1433-9.

42. Lozano, JM. De patos, gansos y cisnes. Revisiones narrativas, revisiones sistemáticas y meta-análisis de la literatura. Normas acta médica Colombiana. 2009; 34: No 2.
43. Pita Fernández, S. Epidemiología. Conceptos básicos. En: Tratado de Epidemiología Clínica. Madrid; DuPont Pharma, S.A.; Unidad de epidemiología Clínica, Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Alicante: 1995. p. 25-47. (Actualizado 28/02/2001)
44. Peterson DE, Jones JB, Petit RG, 2nd. Randomized, placebo-controlled trial of Saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer*. 2007 Jan 15; 109(2):322-31.
45. Strasser F, Demmer R, Bohme C, Schmitz SF, Thuerlimann B, Cerny T, et al. Prevention of docetaxel- or paclitaxel-associated taste alterations in cancer patients with
46. Berk L, James J, Schwartz A, Hug E, Mahadevan A, Samuels M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a beta-hydroxyl beta-methyl butyrate, glutamine, and arginine mixture for the treatment of cancer cachexia (RTOG 0122). *Support Care Cancer*. 2008 Oct;16(10):1179-88.
47. Ward E, Smith M, Henderson M, Reid U, Lewis I, Kinsey S, et al. The effect of high-dose enteral glutamine on the incidence and severity of mucositis in pediatric oncology patients. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Jan;63(1):134-40.
48. Dupont W.D and Plummer W.D: PS power and sample size program available for free on the Internet. *Controlled Clin Trials*,1997;18:274
49. Topkan E, Yavuz MN, Onal C, Yavuz AA. Prevention of acute radiation-induced esophagitis with glutamine in non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy: evaluation of clinical and dosimetric parameters. *Lung Cancer*. 2009 Mar;63(3):393-9.
50. Instituto Nacional del Cáncer. Registro institucional, cáncer en cifras.2009
51. Kuskonmaz B, Yalcin S, Kucukbayrak O, Cetin N, Cetin M, Tezcan I, et al. The effect of glutamine supplementation on hematopoietic stem cell transplant outcome in children: a case-control study. *Pediatr Transplant*. 2008 Feb;12(1):47-51.
52. Decker M. Glutamine: Indicated in Cancer Care? *Journal of Oncology Nursing*.2002Mar/Apr 6(2) 112-115.
53. Esteban Y. Alfonso. Cáncer de mama locorregional. *Boletín Oncológico*. Hospital General de Teruel. 2011.

54. Libutti SK, Saltz LB, Rustgi AK, Tepper JE. Cancer of the colon. Vincent T DeVita Jr, Samuel Hellman, Steven A Rosenberg. Principles and Practice of Oncology. 7^a ed. Philadelphia: Lippincot William and Wilkins; 2005. P1061-1109.
55. Gómez España A, Serrano Blanch R, Aranda Aguilar E. Cáncer de colon. Medicine 2005;9(25):1621-1627
56. National Cancer Institute (www.cancer.gov/clinicaltrials/)
57. American College of Radiology (www.radiologyinfo.gov)
58. Nabile Boukhattala AI, Moutaz Aziz, Jacques Vuichoud, Kim-Yen Saudan, Stephanie Blum PDc, Denis Breuille´, and Moïse Coeïffier. A Diet Containing Whey Protein, Free Glutamine, and Transforming Growth Factor-b Ameliorates Nutritional Outcome and Intestinal Mucositis during Repeated Chemotherapeutic Challenges in Rats. The Journal of Nutrition, Nutrition and Disease. 2010; 109:799-805.
59. Kaufmann Y, Spring P, Klimberg VS. Oral glutamine prevents DMBA-induced mammary carcinogenesis via upregulation of glutathione production. Nutrition. 2008 May;24(5):462-9.
60. Todorova VK, Kaufmann Y, Hennings L, Klimberg VS. Oral glutamine protects against acute doxorubicin-induced cardiotoxicity of tumor-bearing rats. J Nutr. 2010 Jan; 140(1):44-8.
61. Hongyu Xue SvLR, Michael B. Sawyer, Catherine J. Field, Levinus A. Dieleman and Vickie E. Baracos. Single and combined supplementation of glutamine and n-3 polyunsaturated fatty acids on host tolerance and tumor response to 7-ethyl-10- [4-(1-piperidino)-1-piperidino carbonyloxy-camptothecin (CPT-11)/ 5-fluorouracil chemotherapy in rats bearing Ward colon tumor. British Journal of Nutrition. 2009; 102:434–42.
62. Hongyu Xue MBS, Catherine J. Field, Levinus A. Dieleman, David Murray, and Vickie E. Baracos. Bolus Oral Glutamine Protects Rats against CPT-11-Induced Diarrhea and Differentially Activates Cytoprotective Mechanisms in Host Intestine but Not Tumor. The Journal of Nutrition, Nutrition and Disease. 2008;138
63. Hongyu Xue MBS, Catherine J. Field. Nutritional Modulation of Antitumor Efficacy and Diarrhea Toxicity Related to Irinotecan Chemotherapy in Rats Bearing the Ward Colon Tumor. Clin Cancer Research
64. Storey B. The role of oral glutamine in pediatric bone marrow transplant. J Pediatr Oncol Nurs. 2007 Jan-Feb; 24(1):41-5.

65. Hongyu Xue MBS, Paul E. Wischmeyer and Vickie E. Baracos. Nutrition Modulation of Gastrointestinal Toxicity Related to Cancer Chemotherapy: From Preclinical Findings to Clinical Strategy. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2011; 35: 74-90.