



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE NUTRICIÓN

**Efecto de la suplementación con glutamina en
pacientes con leucemia linfoblástica aguda del
servicio de onco-hematología del Hospital
del Niño DIF Hidalgo**

PROYECTO TERMINAL
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRÍA EN NUTRICIÓN CLÍNICA

P R E S E N T A

L.N. María Enriqueta Velázquez Serrano

DIRECTOR DE TESIS:

M. en NC. Arianna Omaña Covarrubias

CODIRECTOR DE TESIS:

Dra. Deyanira Cortés Alva

San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo, Julio 2020.

ÍNDICE

Acta de revisión de tesis	
Agradecimientos	
Índice de tablas, figuras e ilustraciones	
Abreviaturas	
Resumen	01
Abstract	02
1. MARCO TEÓRICO	03
1.1 Leucemia linfoblástica aguda en pediatría	03
1.2 Situación epidemiológica de la leucemia linfoblástica aguda en pediatría	03
1.3 Fisiopatología	05
1.4 Factores de riesgo	06
1.5 Manifestaciones clínicas	07
1.6 Diagnóstico y factores pronósticos	07
1.7 Tratamiento	08
1.7.1 Biología, riesgo y estratificación del tratamiento	08
1.7.2 Tratamiento quimioterapéutico	09
1.7.3 Complicaciones durante el tratamiento	11
1.8 Estado de nutrición en pacientes oncológicos	11
1.8.1 Evaluación nutricional del paciente pediátrico con cáncer	13
1.9 Morbilidad asociada al estado nutricional en paciente con cáncer	15
1.9.1 Sobrevida en pacientes con cáncer	15
1.10 Tratamiento nutricional	16
1.11 Inmunonutrición	17
1.11.1 Suplementación de glutamina en pacientes con Cáncer	18
1.11.2 Función y estructura de la glutamina	19
1.11.3 Bioquímica de la glutamina	22
1.11.4 Glutamina como nutriente indispensable en oncología	24
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
3. HIPÓTESIS	29
4. JUSTIFICACIÓN	30

5. OBJETIVOS	31
5.1 Objetivo General	31
5.2 Objetivos Específicos	31
6. MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS	32
6.1 Tipo y diseño de estudio	32
6.2 Población de estudio	32
6.2.1 Cálculo del tamaño de muestra	32
6.2.2 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	33
6.2.3 Diagrama del estudio	34
6.3 Variables del estudio	35
6.4 Procedimiento e instrumentos del estudio	44
6.5 Análisis estadístico	48
6.6 Aspectos éticos	48
7. RESULTADOS	52
8. DISCUSIÓN	59
9. CONCLUSIONES	64
10. REFERENCIAS	65
ANEXOS	73
ANEXO 1. Hoja de recolección de datos	73
ANEXO 2. Bitácora de dosificación y entrega de dosis	74
ANEXO 3. Aprobación del protocolo por el Comité de Ética	75
ANEXO 4. Carta de consentimiento informado	76



ICSa-MNC-Julio 2020.
Asunto: Asignación de Jurado de Examen.

**M. en A. JULIO CESAR LEINES MEDÉCIGO
COORDINACIÓN DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR**

Por este medio se informa que el comité tutorial asignado al LN María Enriqueta Velázquez Serrano con número de cuenta 144654, estudiante de la Maestría en Nutrición Clínica dio terminación al proyecto termina titulado "Efecto de la suplementación con glutamina en pacientes con leucemia linfoblástica aguda del servicio de onco-hematología del Hospital del Niño DIF Hidalgo", y por lo tanto se autoriza la impresión del documento de tesis en extenso propuesto por el estudiante.

Lo anterior, en función de que, el estudiante realizó todas las correcciones, adiciones y/o modificaciones sugeridas por el comité en la revisión previa con fecha 10 de julio 2020.

Por tal motivo, solicito a usted tenga a bien permitir a la candidata a maestra dar continuidad al proceso necesario que conlleve a la obtención del grado de Maestra en Nutrición Clínica.

M. en NC. Arianna Omaña Covarrubias
Director de tesis
Dra. Deyanira Cortés Alva

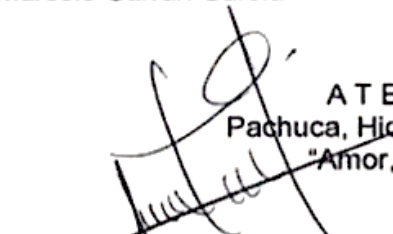
M. en NH. Zuli Guadalupe Calderón Ramos

Dra. Guadalupe López Rodríguez


Dr. Marcos Marcelo Galván García

ATENTAMENTE

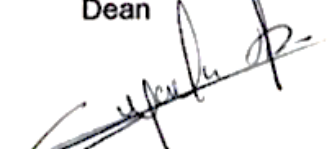
Pachuca, Hidalgo, 03 de julio del 2020
"Amor, Orden y Progreso"




M.C. Esp. Adrián Moya Escalera
Director del Instituto de Ciencias de la Salud
Dean



M. en N.C. Arianna Omaña Covarrubias
Jefa del Área Académica de Nutrición
Chair of Academic Area of Nutrition



Dra. Lydia López Pontigo
Coordinadora de Posgrado del ICSa
Director of Graduate Studies of ICSa



M. en NH. Zuli Calderón Ramos
Coordinadora del Programa Educativo
Director of Graduate Studies

*A los valientes niños de la sala de Oncología
del Hospital del Niño DIF Hidalgo
y a sus estoicos padres.*

AGRADECIMIENTOS

A mi esposo por todo el apoyo, no sólo en la tesis, sino a lo largo del posgrado. Por su comprensión, por siempre creer en mí, celebrar cada uno de mis logros y motivarme en todo momento.

A mi hijo por ser tan generoso al conceder parte de su tiempo conmigo para poder culminar la tesis y enseñarme que ser madre no es una limitante, sino una motivación.

A mi mamá y hermana porque nunca dudaron de mí y me apoyaron en mi faceta de madre para poder finalizar con éxito mi propósito.

A mi directora de tesis, la MNC. Arianna Omaña Covarrubias por creer en el proyecto y brindarme su apoyo en todos los aspectos de esta investigación y por siempre inculcarme la excelencia en lo que hago.

A mi co-directora de tesis la Dra. Deyanira Cortés Alva por abrirme las puertas de la sala de Oncología del Hospital del Niño DIF Hidalgo; así como, su apoyo en todos los aspectos clínicos del proyecto.

A todo el personal de la sala de Oncología del Hospital del Niño DIF Hidalgo por su apoyo en la logística con los pacientes.

A la asociación AMANC Hidalgo por las facilidades brindadas en esta investigación.

Al Dr. Carlos Enrique Cuevas Suárez por el apoyo que recibí de su parte en este proyecto.

A mis maestros y revisores por su guía y enseñanza para esta tesis y el posgrado.

A mis compañeras de la Maestría por su apoyo constante y amistad a lo largo de esta aventura.

ÍNDICE DE TABLAS, FIGURAS E ILUSTRACIONES

TABLAS

Tabla 1. Caracterización de la población de estudio.	52
Tabla 2. Análisis descriptivo de mediciones iniciales.	53
Tabla 3. Valoración antropométrica de la población estudiada.	54
Tabla 4. Parámetros antropométricos por grupo de estudio y por medición.	54
Tabla 5. Parámetros de composición corporal por grupo de estudio y por medición.	55
Tabla 6. Presentación de infecciones y mucositis por grupo de estudio.	58
Tabla 7. Correlación entre las variables y la presentación de infecciones	58

FIGURAS

Figura 1. Concentración de albúmina en función del grupo y el momento de la medición.	56
Figura 2. Número de leucocitos, linfocitos y neutrófilos función del grupo y el momento de la medición.	57

ABREVIATURAS

LLA	Leucemia linfoblástica aguda
ADN	Ácido desoxirribonucleico
OMS	Organización Mundial de la Salud
IARC	International Agency for Research on Cancer
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
DIF	Desarrollo integral de la familia
IMC	Índice de Masa Corporal
BAZ	Puntaje Z de Índice de Masa Corporal
DE	Desviación estándar
BIA	Bioimpedancia eléctrica
DEXA	Absorsimetría de rayos X de energía dual
ATP	Adenosin trifosfato
ERK	MAPK quinasa reguladora de la señal extracelular
JRK	Quinasa reguladora de la proliferación extracelular
TCA	Ácidos tricarboxílicos
NADH	Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido reducida
FADH ₂	Flavina adenina dinucleótido reducida
NADPH	Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido-Fosfato
ISR	Respuesta integrada al estrés
ER	Retículo endoplásmico
eIF2 α	Factor de iniciación eucariota 2 alfa
GCN2	General control non-derepressible 2

ATF4	Cápsula del factor de transcripción activador 4
ARNt	ARN de transferencia
EROS	Especies reactivas de oxígeno
GLUD114	Glutamato deshidrogenasa 114
GST	Enzima Glutación s-Transferasa
GSTM1	Gen de la Enzima Glutación s-Transferasa
ARN	Ácido ribonucleico
CD3	Cluster of differentiation 3
CD4	Cluster of differentiation 4
CD8	Cluster of differentiation 8
NK	Células natural killer
CTCAE	Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos
ZTE	Puntaje Z de talla para la edad
MGC	Masa grasa corporal
MME	Masa de músculo esquelético
CMB	Circunferencia media de brazo
PGC	Porcentaje de grasa corporal
CBC	Modo de análisis para el analizador automático hematológico
DIFF	Modo de análisis para el analizador automático hematológico
WBC	Diagrama de dispersión del analizador automático hematológico
AMANC	Asociación mexicana de ayuda a niños con cáncer
SPSS	Programa Statistical Package for the Social Sciences
ANOVA	Análisis de varianza
AMPs	Adenosín monofosfatos

IgA

Inmunoglobulina A

RESUMEN

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es consecuencia de una proliferación desordenada de células inmaduras (blastos), que se lleva a cabo en la médula ósea. Es la neoplasia más común en pediatría, la incidencia oscila entre 50 y 200 por millón de niños en el mundo; en México se presenta en el 48.3% de los diagnósticos de cáncer. Actualmente las infecciones son la principal complicación. La glutamina se ha asociado a una disminución de la estancia hospitalaria, reducción de incidencia de infecciones y el aumento de la sobrevida en los pacientes con cáncer. **Objetivo:** Evaluar el efecto de la suplementación oral con glutamina en el estado de nutrición y en la morbimortalidad de pacientes con LLA en tratamiento de inducción a la remisión del área de oncohematología del Hospital del Niño DIF Hidalgo, México. **Métodos:** se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego, en una muestra de 20 pacientes pediátricos. Se tomaron y analizaron datos antropométrico (peso, talla, circunferencia media de brazo puntaje Z de IMC, puntaje Z de talla para la edad y composición corporal), bioquímicos (albúmina, leucocitos, linfocitos y neutrófilos) y parámetros clínicos (infecciones y mucositis). **Resultados:** no existe diferencia significativa entre los grupos de estudio en los parámetros antropométricos y hematológicos; existe diferencia significativa para la concentración de albúmina ($p=0.015$), en el grupo de intervención (3.9 ± 0.60) y el grupo control (3.4 ± 0.28), las infecciones se presentaron mayormente en el grupo control (55.5%), teniendo más días de hospitalización por infección (3.25), la mucositis no se presentó en el grupo suplementado con glutamina.

Palabras Clave: leucemia, glutamina, mucositis, albúmina e infecciones

ABSTRACT

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) results from a disordered proliferation of immature cells (blasts), which takes place in the bone marrow. It is the most common neoplasm in pediatrics, the incidence is 50 and 200 / million children in the world; in Mexico it occurs 48.3% of cancer diagnoses. Currently infections are the main complication. Glutamine has been associated with a decrease in hospital stay, reduced incidence of infections, and increased survival in cancer patients.

Objective: To evaluate the effect of oral glutamine supplementation on the nutritional status and morbidity and mortality of patients with ALL in remission induction treatment in the oncology-hematology area of the Hospital del Niño DIF Hidalgo, Mexico. **Methods:** a double-blind randomized clinical trial was performed in a sample of 20 pediatric patients. Anthropometric data (weight, height, mean arm circumference, BMI Z score, height Z score for age and body composition), biochemicals (albumin, leukocytes, lymphocytes, and neutrophils) and clinical parameters (infections and mucositis) analyzed. **Results:** there is no significant difference between the study groups in the anthropometric and hematological parameters; there is a significant difference for the albumin concentration ($p=0.015$), in the intervention group (3.9 ± 0.60) and the control group (3.4 ± 0.28), the infections occurred mainly in the control group (55.5%), having more days of hospitalization due to infection (3.25), mucositis did not appear in the group supplemented with glutamine.

Key words: leukemia, glutamine, mucositis, albumin and infections.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Leucemia linfoblástica aguda en pediatría

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la consecuencia de una proliferación desordenada de células inmaduras a partir de una célula progenitora de la línea linfoide (blastos) y que se lleva a cabo en la médula ósea. Los precursores linfoides presentan una elevada tasa de proliferación y de reordenamientos genéticos, ambas características favorecen la aparición de mutaciones y de otras alteraciones citogenéticas que proporcionan el estado adecuado para el desarrollo de células malignas. Se han logrado identificar aproximadamente seis mutaciones en la leucemia linfoblástica aguda en niños; estas alteraciones incluyen aneuploidía, reordenamiento cromosómico, deleciones, ganancia de ADN y mutaciones de secuencia de ADN. Las mutaciones alteran los principales procesos celulares, incluyendo la regulación de la transcripción y la diferenciación linfoide. Las células madre desarrollan dos tipos de leucocitos (glóbulos blancos): linfocitos y neutrófilos, y a su vez existen dos tipos de linfocitos (linfocitos T y B) (1).

1.2 Situación epidemiológica de la leucemia linfoblástica aguda en pediatría

La incidencia general del cáncer infantil incluyendo la LLA, ha aumentado a nivel mundial y nacional en la población pediátrica, esto tiene un impacto no sólo en la situación emocional e incluso económica de la familia, sino también lleva a un deterioro importante en el sistema de salud. En la actualidad, las terapias farmacológicas, la especialización médica y el trabajo multidisciplinario, han mejorado de manera considerable la calidad de atención de estos pacientes, dejando claro que el objetivo es mejorar las condiciones de vida de quienes padecen esta enfermedad. Sin embargo, los esfuerzos no han sido suficientes, ya que se ubica a la LLA como una de las principales causas de muerte, las tasas mundiales de incidencia hasta 2014 oscilan entre 50 y 200 por millón de niños en todo el mundo. El cáncer infantil representa entre un 0.5% y un 4.6% de la carga total de morbilidad (2,3).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que la mortalidad por cáncer en menores de 15 años de edad en el año 2012 fue de 43 muertes por millón, de acuerdo con el tipo de cáncer, la leucemia estuvo en primer lugar con 35% de las muertes, seguida por linfomas (12%), tumores del

sistema nervioso central (14%), renales (7%), y hepáticos (2%). En los Estados Unidos de América, la LLA se presenta con una tasa anual de 41 casos por millón en menores de 0 a 14 años y cerca de 17 casos por millón en aquellos de 15 a 19 años, según el National Cancer Institute de E.U.A. La incidencia de LLA en E.U.A., es más alta en niños hispanos (43 casos por millón) y es 3 veces más alta en niños de raza blanca que en niños de raza negra de 2 a 3 años.

La OMS, a través del proyecto GLOBOCAN de la International Agency for Research on Cancer (IARC) estimó que la sobrevivida a cinco años de LLA a nivel mundial es de hasta 91.8%. De acuerdo con los datos de este proyecto, el cáncer se ubica entre la 7ª y la 8ª causa de defunción en menores de 20 años, con un 4.2% del total de defunciones en estas edades hasta 2012 (3,4).

En México entre el año 2008 a 2014, el Fondo Protección contra Gastos Catastróficos reporta una incidencia anual que ha variado entre 9.1 y 11.2 casos por 100 mil, la prevalencia aproximada para la enfermedad es de 18,000 casos anuales (5). Por tipo de tumor, la leucemia constituye el 48.3% de los casos, le siguen los linfomas con 12.0%, y en tercer lugar los tumores de sistema nervioso central con 9.9%. La sobrevivida a la leucemia en menores de 18 años a cinco años por categorías de riesgo fue de 64.8% para las leucemias de riesgo habitual, 47.0% el riesgo alto y 36.3% el riesgo muy alto. En nuestro país en este periodo de tiempo, para los menores de 18 años, el cáncer representó el 12% del total de muertes por enfermedades no trasmisibles (3,4).

En el 2016, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reportó a la leucemia como la 15ª causa de muerte en menores de un año, la cuarta causa en el grupo de 1 a 4 años, la segunda de 5 a 14 años, y la cuarta en el grupo de 15 a 17 años (6).

En Hidalgo entre 2008 y 2014 se presentaron 528 casos de cáncer en menores de 18 años de edad, con una mediana de la incidencia anual de 10.1 por 100 mil y una tendencia al incremento anual aproximada de 5.3 casos. La mediana de mortalidad por cáncer en el fue de 5.2 por 100 mil, la séptima más alta a nivel nacional durante el 2011. Por tipo de tumor, las leucemias representaron el 51% de las muertes, seguidas de los tumores de sistema nervioso central (12%) y los linfomas (6%) y para el año 2016 la LLA fue la décima causa de muerte para menores de un año, la tercer causa en el grupo de edad de 1 a 4 años, la segunda de 5 a 14 años, y la tercera en el grupo de 15 a 17 años (3,6).

En el Hospital del Niño DIF Hidalgo, a través del programa de gastos catastróficos, reportó 667 casos de cáncer del 2005 al 2016, de los cuales 47% corresponden a leucemia y 53% a tumores sólidos, presentándose el mayor número de casos en la etapa preescolar (1 a 4 años). Al año, en este periodo se registraron un promedio de 26 nuevos casos; sin embargo, los incrementos fueron dándose de manera considerable, observando que en el 2005 se reportaron 7 casos, en el 2011 ya eran 29 y para el 2016 se reportaron 35 nuevos diagnósticos, considerando a la leucemia como una de las patologías con financiamiento (52%). La sobrevivida a 5 años en el Hospital del Niño del DIF Hidalgo, fue de 44.0%. En cuanto a las defunciones, se tiene registro de 272 casos, de los cuales 49.2% corresponden a leucemia y 50.8% a tumores sólidos siendo más afectada la población adolescente (7).

Estos datos indican que existe una alta frecuencia de LLA principalmente en pacientes de origen latino, lo cual en nuestro país se ve reflejado en el hecho de que la leucemia ocupa los primeros 5 lugares de causa de muerte en niños de 1 a 18 años, lo que representa el 12% de las muertes en menores por enfermedades no transmisibles; en Hidalgo el 52% de las muertes por cáncer son ocasionadas por leucemia.

1.3 Fisiopatología

La hematopoyesis, es un proceso que implica crecimiento celular de manera masiva, ya que se producen células sanguíneas diariamente a lo largo de la vida de un individuo. Es por ello, que la actividad de ciertas etapas de diferenciación celular varía, debido a que existen diferentes demandas y necesidades del organismo. Dichos cambios de actividad se reflejan en los diferentes tipos de células sanguíneas, con la propensión al cáncer, ya sea en la infancia o en la edad adulta (8).

El sistema inmunológico de un niño, se encuentra flanqueado por anticuerpos maternos, este debe iniciar su educación inmediatamente después del nacimiento, un ejemplo de esta adaptación es la exposición a infecciones que conducen a la formación de millones de células nativas pre – B y pre T. La leucemia infantil surge justamente en estas etapas, pre- antígenos no tratados previamente, por lo general conducen a poblaciones primitivas de células blásticas. Así pues, la mayoría de las leucemias infantiles son de la línea celular pre –B, y en menor medida al fenotipo de células pre- T (8,9).

En la leucemia como en cualquier otro tipo de enfermedad neoplásica, existe una serie de acontecimientos de origen multifactorial que llevan a la transformación maligna de una célula. Dichos eventos se producen durante el desarrollo de la estirpe linfóide, los precursores linfoides presentan una elevada proliferación y reordenamiento genéticos, lo cual favorece la aparición de mutaciones espontáneas y de otras alteraciones citogenéticas que facilitan el desarrollo de malignidad. La leucemia infantil, al igual que todos los tipos de cáncer, es producto de dos o más cambios moleculares en una célula madre que tiene la capacidad de dividirse manteniendo al mismo tiempo un estado inmaduro, debido a que se forman a partir de células sanguíneas, la leucemia tiene una capacidad inherente para movilizarse y extravasación en el torrente sanguíneo (8,10).

La genética de las leucemias combinada con la edad temprana de presentación, ha permitido que se logre limitar el momento de la formación de las aberraciones características de la enfermedad. Estos cambios parecen ocurrir dentro de dos periodos de tiempo: sucesos iniciadores en el estado prenatal que indican algunos cambios celulares y eventos genéticos, y el segundo que comprende eventos epigenéticos postnatales que permiten la aparición aguda de la enfermedad (8).

Existen diversas formas de clasificar la LLA, la más utilizada actualmente es la que estratifica según el estadio madurativo de los blastos, y esta clasificación puede aportar indicios de pronóstico de la enfermedad: morfológica, inmunofenotipo y citogenética (10,11).

1.4 Factores de riesgo

Existen ciertos factores genéticos que provocan que los niños nazcan con un sistema inmunológico anormal o deficiente, y que los colocan en un mayor riesgo de desarrollar leucemia, esto se debe a que existe una estrecha asociación con las translocaciones cromosómicas en su fase aguda, se presenta con mayor frecuencia en familiares de pacientes con leucemia y por último determinadas enfermedades genéticas cursan con mayor incidencia de leucemia linfoblástica aguda (Síndrome de Down, Síndrome de Li-Fraumeni, Síndrome de Klinefelter, neurofibromatosis, Síndrome de Wiscott- Aldrich, anemia de Fanconi, entre otras). Entre los factores del medio ambiente que pueden predisponer al desarrollo de la enfermedad, destaca la exposición a radiación ionizante, la exposición a químicos como el benceno, quimioterapia para diversos tumores, la exposición a agentes inhibidores de la topoisomerasa II. Así mismo, debido a la susceptibilidad del sistema

inmune en la edad temprana de un niño, podría existir a determinados agentes virales, actualmente el virus Ebstein – Barr en algunos casos de leucemias en adultos, han sido los únicos con una clara asociación (8,12) .

Por último, existen factores que se encuentran en estudio y que podrían tener correlación etiológica en la leucemia infantil, que incluyen la exposición a insecticidas, la edad de la madre, la ingestión materna de alcohol, cigarro y anticonceptivos; así como, también la exposición paterna a diluyentes químicos y la contaminación de las aguas subterráneas con arsénico o nitratos (8,12,13).

1.5 Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de la LLA es reflejo del grado de infiltración de la médula ósea por parte de los blastos y la extensión extramedular de los mismos.

Los síntomas más frecuentes son los relacionados con la insuficiencia medular:

- Anemia (palidez, astenia, adinamia)
- Trombocitopenia (equimosis, petequias)
- Neutropenia (fiebre)

Existe la posibilidad de que los pacientes presenten hepato-esplenomegalia, que no suele presentar síntomas. En ocasiones, los pacientes pueden presentar dolor en huesos largos e incluso artralgias debido a la infiltración medular. El cuadro clínico de la LLA de estirpe T presenta rasgos característicos: los pacientes son generalmente de mayor edad y presentan recuentos leucocitarios mayores, pueden debutar con una masa mediastinal y tienen una incidencia mayor de afectación del sistema nervioso central (8,14).

1.6 Diagnóstico y factores pronósticos

La leucemia comparte síntomas con otras enfermedades propias de la infancia, por lo que se necesita realizar un diagnóstico exacto mediante el estudio morfológico, citogenético y molecular del aspirado de médula ósea. Los cambios en el número de los diferentes tipos de células en la sangre y el aspecto de éstas bajo el microscopio sugieren en gran medida la presencia de la enfermedad. La mayoría de los pacientes tendrán muchos leucocitos en la sangre e insuficientes glóbulos rojos o

plaquetas. Además, muchos de estos leucocitos serán blastos, un tipo de célula que se encuentra normalmente en la médula ósea, pero no, en la sangre circulante. La presencia del 25% de blastos en la médula ósea confirmará el diagnóstico, el subtipo de LLA se definirá con los estudios morfológicos, de biología molecular y citogenéticos (8,14).

Las pruebas de laboratorio para diagnosticar y clasificar la leucemia que son las más utilizadas son: histoquímica, citometría de flujo, inmunocitoquímica, citogenética y los estudios genéticos moleculares (14).

Los factores pronósticos incluyen las características clínicas que están presentes en el diagnóstico, tales como la edad del paciente y el recuento inicial de leucocitos; la biología y características genéticas de las células de leucemia; así como, el inmunofenotipo, las características genotípicas, la respuesta temprana al tratamiento y la enfermedad mínima residual (13,15,16).

1.7 Tratamiento

1.7.1 Biología, riesgo y estratificación del tratamiento

La leucemia no se clasifica como la mayoría de los diferentes tipos de cáncer, debido a que la leucemia es el cáncer de las células de la médula ósea que forman los leucocitos, no existe la necesidad de estratificar a la enfermedad por etapas, como se hace con otros tipos de cáncer. Existen casos de pacientes en los que las células leucémicas se encuentran en tal descontrol, que se llegan a infiltrar en diferentes órganos como hígado, bazo, ganglios linfáticos, testículos y sistema nervioso central, con sus consecuentes signos y síntomas (15).

En la actualidad, el tratamiento otorgado a estos pacientes, se administra de acuerdo al riesgo de cada paciente al diagnóstico. Con ello, se aplica un tratamiento de mayor intensidad a pacientes que presentan un riesgo elevado, no así a los pacientes con riesgo estándar.

De esta manera los pacientes con LLA se clasifican en cuatro clases de riesgo y un quinto tipo especial:

- a) Bajo riesgo: son los pacientes que presentan LLA de estirpe B, entre 1 y 9 años de edad, con recuento inicial de leucocitos menor de 50 000/mm³; así como, también presentan la fusión

TELAML 1 e hiperdiploidia (trisomias 4, 10 y 17). Estos pacientes presentan un excelente pronóstico.

- b) Riesgo estándar: pacientes que presentan LLA de estirpe B, entre 1 y 9 años de edad, con recuento inicial de leucocitos menor de 50 000/mm³.
- c) Alto riesgo: confiere al resto de los pacientes con LLA de estirpe B y pacientes con estirpe T.
- d) Muy alto riesgo: pacientes que no presentaron buena respuesta al tratamiento inicial, no alcanzando la remisión total tras la terapia de inducción o presentando enfermedad mínima residual elevada durante el tratamiento.
- e) Lactantes: son los niños menores de un año que presentan el peor de los pronósticos, por lo que se ha clasificado en un grupo aparte. El mejor tratamiento para este grupo de pacientes es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (11,16).

1.7.2 Tratamiento quimioterapéutico

La aplicación del tratamiento de quimioterapia en base en la asignación de riesgo, es la principal estrategia terapéutica que se utiliza en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. El éxito del tratamiento requiere del control de la enfermedad a nivel sistémico; así como, el tratamiento o prevención de la enfermedad extra medular, particularmente si se trata del sistema nervioso central. El tratamiento se divide en tres etapas:

a). Inducción a la remisión

El objetivo de la primera fase, es erradicar el 99% de las células leucémicas iniciales y restaurar a una hematopoyesis normal; así como, un buen estado de salud. El protocolo de inducción con vincristina, prednisona/dexametasona y L- asparaginasa, aunado de terapia intratecal, presentan resultados de remisión completa en más del 95% de pacientes con riesgo bajo o estándar. En pacientes caracterizados como de alto riesgo, se da un régimen de inducción más intenso con 4 a 5 fármacos. En general, los pacientes lograrán una remisión completa en las primeras 4 semanas.

Los pacientes que requieren más de 4 semanas de terapia; así como, más del 25% de blastos en médula ósea o blastos persistentes en sangre periférica después de una semana de inducción intensiva, tienen un pronóstico precario. Los valores en sangre periférica deben ajustarse a los valores normales para la edad del paciente, de igual manera, la médula ósea debe presentar una celularidad normal, con menos de 5% de blastos.

La remisión completa incluye también la ausencia de afectación del sistema nervioso central o la afectación extra medular. El tratamiento de inducción incluye necesariamente glucocorticoides (prednisona o prednisolona), vincristina, antraciclina o asparaginasa (17,18) .

Terapia de profilaxis del sistema nervioso central

El establecimiento temprano de este tipo de quimioterapia es crítico, para prevenir la recaída al sistema nervioso central, todo paciente con LLA recibe quimioterapia intratecal con metrotexato más citarabina e hidrocortisona, se ha observado que este tipo de terapia intratecal podría tener un efecto sistémico que disminuye la tasa de recaída medular. Los pacientes que presentan enfermedad del sistema nervioso central al momento del diagnóstico generalmente reciben radiación en el cráneo con posible radiación espinal, además de quimioterapia sistémica e intratecal apropiada (16,18).

b) Consolidación e intensificación

Es la administración de un tratamiento intensivo, después de haber logrado la remisión y antes de comenzar la terapia de mantenimiento continua, el objetivo es eliminar las células leucémicas residuales que han sido resistentes al tratamiento de inducción. Esta fase se lleva a cabo con metrotexato intermedio a alta dosis, combinaciones de diferentes fármacos de resistencia cruzada o altas dosis de L- asparaginasa (18).

c) Mantenimiento

Esta etapa es la más prolongada, en algunos casos dos a tres años. Esta fase consiste en la administración de mercaptopurina a diario y metrotexato de manera semanal, ambos otorgados de manera oral. Si el paciente no ha tenido radiación de cráneo, generalmente se administra quimioterapia intratecal para la terapia santuario del sistema nervioso central durante la terapia de mantenimiento. Frecuentemente se agregan pulsos de vincristina y prednisona o dexametasona al régimen de mantenimiento estándar (18).

1.7.3 Complicaciones durante el tratamiento

En los últimos años se ha logrado mejorar las complicaciones derivadas del tratamiento quimioterapéutico en niños con LLA, debido a los avances en hemoderivados, terapia intensiva, antibióticos y equipo médico mejor capacitado. Existen diversas complicaciones que inciden en la sobrevida, estas pueden ser: infecciosas (neutropenia, fiebre y choque séptico), hematológicas (anemia grave y hemorragia) y metabólicas (hiperleucocitosis y síndrome de lisis tumoral) (19).

Complicaciones infecciosas: son las que se presentan con mayor frecuencia en pacientes que presentan choque séptico, usualmente presentan fiebre a la llegada a la unidad de salud aunado con la neutropenia profunda, presentan una relación con mayor riesgo de mortalidad. Por otro lado, el tiempo de administración de la primera dosis de antibióticos es de vital importancia para evitar un desenlace negativo, al igual que la escalada y cambio de los mismos conforme lo requiere el paciente. De igual manera, la presencia de neutropenia profunda representa un riesgo de mortalidad.

Complicaciones hematológicas: son frecuentes después de la fiebre y la neutropenia, estas pueden ser secundarias a la propia enfermedad o al tratamiento médico (toxicidad de la quimioterapia).

Complicaciones metabólicas: el síndrome de lisis tumoral, se presenta hasta en el 95% de quienes lo padecen, está relacionado con la hiperleucocitosis que puede derivar en leucostasis y por ende ocasionar una falla respiratoria, trombosis venosa central, hemorragia y trombosis del sistema nervioso central. Una tercera parte de las muertes en pacientes con LLA se deben a complicaciones infecciosas, por lo que la fiebre y la neutropenia profunda, son los indicadores de mayor mortalidad en estos pacientes (19).

1.8 Estado de nutrición en pacientes oncológicos

La nutrición juega un papel primordial en los enfermos con cáncer, debido principalmente a que la prevalencia de desnutrición en este tipo de pacientes es elevada, se reporta que hasta el 20% de los pacientes oncológicos mueren por complicaciones de la desnutrición, logrando establecer una relación entre la pérdida de peso y el mal pronóstico estimado al momento de realizar diagnóstico, ya que existe una disminución importante del músculo esquelético. Al comparar a los pacientes con

un estado nutricional adecuado versus los pacientes con desnutrición o caquexia asociados al cáncer, aumenta de manera considerable la morbi-mortalidad, disminuye la calidad de vida, empeora la respuesta al tratamiento e incrementa la toxicidad inducida por el mismo (20) .

El riesgo nutricional de los pacientes pediátricos con cáncer, está dado por el tipo de neoplasia y el tipo de tratamiento, la leucemia está considerada de bajo riesgo nutricional; sin embargo, al ser las que presentan mayor prevalencia en la etapa pediátrica, el estado nutricional en estos pacientes representa una dimensión más profunda de las consecuencias por la depleción de parámetros, sobre todo bioquímicos y clínicos, que colocan al paciente en riesgo severo de secuelas como la infección, que puede degenerar en sepsis y muerte.

Del 5 al 10% de los niños con leucemia presentan desnutrición, en contraste con la presentación de esta misma en los pacientes con neuroblastoma que asciende al 50%. Más allá del efecto sobre la sobrevida de los pacientes con cáncer, la desnutrición se asocia con retraso en el tratamiento y aumento en la mortalidad (21–23).

Un adecuado estado de nutrición permite mantener la composición corporal y las funciones celulares del organismo, por lo tanto, la malnutrición deriva en una serie de alteraciones anatómicas y funcionales. Dentro del grupo de las alteraciones anatómicas se evidencian: la pérdida de grasa corporal y masa libre de grasa que se caracteriza por pérdida de peso y disminución de los parámetros antropométricos o por la depleción de las proteínas plasmáticas que evidencian depleción en las reservas viscerales.

Las alteraciones funcionales confieren una susceptibilidad a complicaciones como disminución de la defensa inmunitaria contra infecciones, dificultad para la cicatrización de heridas, anorexia debida a alteraciones organolépticas secundaria a la quimioterapia o a alteraciones mecánicas en la ingestión en pacientes con heridas en la cavidad oral; así como, alteraciones en la digestión y absorción de nutrientes, causando una probable intolerancia a ciertos componentes de la dieta.

1.8.1 Evaluación nutricional del paciente pediátrico con cáncer

La evaluación correcta del estado de nutrición puede obtenerse a través de diferentes parámetros antropométricos, clínicos y bioquímicos. En 2008, el Comité de Nutrición del Grupo de Oncología Infantil publicó un algoritmo para la valoración del estado nutricional con base en el IMC y peso para la longitud o altura. El objetivo de la evaluación nutricional, es detectar a los pacientes de alto riesgo de presentar desnutrición mediante la determinación de medidas antropométricas básicas: peso y talla según la edad y sexo, peso para la edad, talla para la edad y peso para la talla, de acuerdo con los patrones de referencia de la OMS. Según este organismo internacional, se define a la desnutrición aguda como peso para la edad inferior a -2 desviaciones estándar del peso promedio de la población de referencia y desnutrición crónica, talla para la edad inferior a -2 desviaciones estándar (24).

Indicadores antropométricos

El peso y la talla son las medidas antropométricas más sencillas y económicas de obtener, además son un buen método de valoración nutricional por su precisión, rapidez y reproductibilidad. La pérdida de peso y la detención del crecimiento lineal en los pacientes pediátricos, son indicadores de la depleción del estado nutricional. Así mismo, la medición de los pliegues cutáneos y la circunferencia muscular de brazo son un método aceptado para la valoración de la grasa corporal y de masa muscular; el pliegue tricipital y el perímetro medio de brazo son las mediciones antropométricas que permiten realizar una estimación de los depósitos de proteína corporal y evaluar la pérdida de masa muscular, así como la desnutrición energético-proteica o el riesgo de padecerla (20,21,25).

Para poder realizar la evaluación antropométrica completa se requiere de índices compuestos. El puntaje Z, es un procedimiento que consiste en la normalización estadística del promedio en la distribución Z, donde 0 es la media y la desviación estándar 1 y considera el número de desviaciones estándar (DE) que el sujeto evaluado se separa de la media. Se asume dentro de la normalidad todos los sujetos que están dentro del intervalo de ± 2 DE, de la media, es decir, los que se encuentran dentro del 95% de los valores entre -2DE y +2DE, los valores más allá de este parámetro tanto negativo como positivo se consideran anormales (26).

La cantidad y distribución de la grasa corporal y masa libre de la grasa, están asociados con resultados de salud importantes en la infancia, la niñez y la edad adulta. La medición de la composición corporal es considerada de suma importancia en la investigación pediátrica clínica actual. Entre los métodos indirectos utilizados para el análisis de la composición corporal, se encuentra la bioimpedancia eléctrica (BIA), que se realiza usando aparatos de 8 nodos y aplicación de multifrecuencia con electrodos táctiles. Los estudios de BIA se basan en la estrecha relación que hay entre las propiedades eléctricas del cuerpo humano, la composición corporal de los diferentes tejidos y del contenido total de agua en el cuerpo. La BIA es una técnica simple, rápida y no invasiva que permite la estimación del agua corporal total, la masa libre de grasa y por derivación, la masa grasa (27). En los últimos años se han realizado estudios donde ha sido posible la estandarización del uso de los aparatos de BIA de 8 nodos con la absorciometría dual de Rayos X (DXA), en estos ensayos se ha confirmado que la BIA predice de manera adecuada la composición corporal en población pediátrica general, ofreciendo con ello una alternativa más accesible para la evaluación y estudio de la composición corporal en niños (28).

Indicadores bioquímicos

Las concentraciones plasmáticas de proteínas hepáticas como la albúmina, se utilizan de manera rutinaria como herramientas para la valoración nutricional, es uno de los parámetros más utilizados, posee una vida media de aproximadamente 21 días, rangos inferiores a 3.5 mg/dL se considera como hipoalbuminemia, con lo que se puede estimar la depleción visceral de proteínas. Cifras inferiores a 2.5 mg/dL sugieren un riesgo elevado de complicaciones. En los pacientes con cáncer que se encuentran en un estado sistémico de inflamación, los niveles en plasma de la albúmina serán más bajos.

El recuento de linfocitos también resulta de utilidad, debido a que su disminución está asociada a pérdida de peso y desnutrición proteico visceral. En pacientes oncológicos, la cantidad total de linfocitos puede verse afectada por el tratamiento farmacológico, por lo que este parámetro debe usarse con precaución (21,23). Los leucocitos son transportados específicamente a zonas del organismo donde existe inflamación, de esta manera proporcionan una defensa rápida contra cualquier agente infeccioso, los neutrófilos y los linfocitos, son dos tipos de leucocitos maduros. Los neutrófilos son células que tienen la capacidad de atacar y destruir agentes patógenos, la distribución

de los neutrófilos se realiza en la médula ósea, la sangre y los tejidos. Los neutrófilos son los más abundantes de los leucocitos circulantes, representan del 50 al 70% de total de estos (29).

1.9 Morbilidad asociada al estado nutricional en paciente con cáncer

Haciendo una comparación con pacientes que mantienen su peso corporal, los pacientes que presentan desnutrición y caquexia asociados al cáncer presentan una mayor morbi-mortalidad, disminuye su calidad de vida, se reduce la respuesta a la quimioterapia y se aumenta la toxicidad a la misma. Existe una relación significativa entre la desnutrición grave con el aumento en la toxicidad de la quimioterapia en comparación con pacientes que presentan un estado nutricional adecuado, destacando una elevada morbilidad. En Nicaragua encontraron que existe una asociación entre la infección clínicamente grave y el estado nutricional, ya que la infección es la principal causa de morbilidad y la segunda causa asociada con la mortalidad (22.9%) (23). Por otra parte, los pacientes que presentan malnutrición grave al momento del diagnóstico presentan una tasa mayor de neutropenia profunda durante el tratamiento de quimioterapia, lo que sugiere la necesidad de una cuidadosa evaluación de la asociación entre la desnutrición al momento del diagnóstico y la toxicidad secundaria a la quimioterapia (30).

1.9.1 Sobrevida en pacientes con cáncer

En los últimos 40 años se ha logrado una mejora considerable en la sobrevida de niños con cáncer, con cifras de hasta 80% a 5 años. En contraste, en los países con altas prevalencias de desnutrición, que generalmente son los países en vías de desarrollo, se ha demostrado que el estado de nutrición de los niños y adolescentes con cáncer es un factor pronóstico en la sobrevida de estos pacientes; en especial cuando se hace una oportuna y eficaz intervención nutricional (21). En un estudio realizado en Guatemala, se observó que los pacientes con LLA que presentan una mejoría en el estado nutricional a los 6 meses desde el diagnóstico presentan una supervivencia global a los 5 años similar a los niños que no presentaron alteraciones en su estado nutricional (23).

En un estudio realizado en Brasil y el Salvador en niños con LLA, y tumores sólidos evaluados mediante puntajes Z de peso para la edad y peso para la talla, que recibieron soporte nutricional continuo desde el momento del diagnóstico, en ellos no se encontró diferencia en cuanto a la

sobrevida de acuerdo con el estado nutricional, debido a que recibían cuidados nutricionales especiales principalmente nutrición enteral, lo cual muestra que la desnutrición es un factor pronóstico modificable con el tratamiento nutricional oportuno y continuo (31). En otro estudio realizado en Colombia, se observó que la sobrevida global a 5 años en niños con adecuado estado nutricional fue mayor, en comparación con la observada en niños desnutridos, lo que identifica un riesgo relativo de muerte de 1.8 durante el seguimiento a 5 años en pacientes con leucemia linfoblástica aguda con estado adecuado de nutrición. Adicionalmente, se observó que la sobrevida entre 8 y 10 años de los pacientes con desnutrición también disminuyó. De igual manera Suárez et al. realizaron una investigación en pacientes pediátricos donde se evidenció que los pacientes con desnutrición aguda al ingreso, tuvieron 3.3 veces más riesgo de mortalidad que los pacientes con un estado nutricional adecuado, esto a los 12 meses de seguimiento, independientemente de otras variables (24).

Es por esto, que intervenciones nutricionales simples, podrían tener un efecto potencial para contrarrestar la toxicidad, en particular la susceptibilidad a infecciones y la tolerancia al tratamiento, lo que conduce a la mejora en la respuesta al tratamiento y la sobrevida global.

1.10 Tratamiento nutricional

Uno de los aspectos con mayor relevancia e impacto en la sobrevida de los pacientes con cáncer, son las iniciativas encaminadas al apoyo de las complicaciones de los tratamientos quimioterapéuticos, sobre todo en los intensificados, como parte de estas intervenciones, emanan las estrategias de apoyo nutricional a pacientes oncológicos, específicamente a los pacientes con LLA que tiene mayor presencia en la etapa pediátrica. Es así, como se logra identificar a la desnutrición proteico energética como el trastorno nutricional que se asocia con una elevada tasa de infección, disminución en la tolerancia al tratamiento quimioterapéutico y disminución en la calidad de vida. Se ha observado que la desnutrición está presente incluso más allá de la fase aguda de intervención médica, llegándose a perpetuar después de la remisión de la enfermedad e incluso cuando el paciente ha dejado la terapia.

El objetivo principal de la terapia nutricional para la población pediátrica oncológica, es conservar el crecimiento y desarrollo normal mientras que el paciente está recibiendo el tratamiento

farmacológico antineoplásico. En segundo término, la intervención nutricional debe coadyuvar a la disminución o mejora de las secuelas del tratamiento, tal es el caso de la desnutrición causada por el desgaste del catabolismo incrementado en la enfermedad oncológica.

Los pacientes pediátricos, presenta un mayor riesgo de padecer desnutrición en comparación con un adulto, debido a que tienen una alta tasa metabólica y un requerimiento calórico mayor por el crecimiento y desarrollo propio de la etapa infantil. Sumado a esto, la quimioterapia y radioterapia generalmente tienen como secuela: náuseas, vómito, mucositis del tracto gastrointestinal, disgeusia, que puede conducir a que el paciente presente una aversión o rechazo a los alimentos y por lo tanto disminuya su ingesta y perpetúe la pérdida de peso. Existen reportes donde refieren que el 44% de los pacientes pediátricos con cáncer, consumen menos del 80% de la energía recomendable al momento del diagnóstico. Así también, se ha reportado que los niños con cáncer no cumplen con el requerimiento de proteínas con base en la relación calórico proteica y no proteica, lo que los coloca en riesgo de catabolismo proteico en los tejidos (32). No todos los pacientes oncológicos llegan a presentar desnutrición, pero para el grupo de niños que llegarán a requerir un soporte nutricional especial, se debe priorizar la nutrición enteral sobre la parenteral, ya que la alimentación trófica que ofrece la alimentación enteral preserva la arquitectura y funcionalidad del tracto gastrointestinal, el soporte enteral está indicado para pacientes que por causa de la enfermedad o la toxicidad el tratamiento son incapaces de recibir alimentación vía oral, o es necesario completar el requerimiento calórico de la misma y que tienen el tracto gastrointestinal funcional, no presentar alteraciones o molestias abdominales graves y tener un recuento de plaquetas superior a 15,000/mm³ (33,34).

1.11 Inmunonutrición

La desnutrición; así como, las deficiencias nutricionales alteran la respuesta autoinmune del organismo teniendo como consecuencia la presencia de infecciones severas y aumento en la mortalidad, en especial en los pacientes pediátricos. La deficiencia de nutrientes deteriora la respuesta inmunitaria, ya que disminuye la cantidad y calidad de la respuesta de los linfocitos B y T, como también los mecanismos de eliminación de agentes patógenos entre ellos los fagocitos y el sistema del complemento. Muchos nutrientes tienen efectos sobre el mantenimiento de la función del sistema inmune, como lo son las vitaminas liposolubles (A,D,E), vitaminas hidrosolubles (C, B6, folatos y B12), minerales (zinc, hierro, selenio) glutamina y ácidos grasos (35).

La protección inmunitaria innata del intestino se encuentra mediada por la barrera física y por la barrera química proporcionada por las células epiteliales mucosas y el moco que secretan, las células epiteliales que recubren el intestino delgado y grueso, forman una parte integral del sistema inmunitario innato digestivo, implicado en las respuestas a los microorganismos patógenos, la tolerancia a los microorganismos comensales y la recogida de antígeno para su entrega al sistema inmunitario adaptativo del intestino. La barrera mucosa sufre un recambio; así como, un cambio químico en respuesta a varias señales ambientales e inmunitarias, lo que permite incrementos rápidos en la función de barrera. Estímulos inmunitarios como la presencia de citosinas, factor de necrosis tumoral, productos de neutrófilo (elastasa) y proteínas adhesivas microbianas, inducen el aumento en la producción de mucina, misma que es producida por células epiteliales superficiales del tubo digestivo y las glándulas submucosas que tienen recambio cada 6 a 12 hrs., por lo que la demanda de combustible para este rápido recambio se ve afectado en pacientes con déficit nutricional. Aunque los mecanismos comensales son beneficiosos cuando se encuentran contenidos en el exterior de la barrera mucosa intestinal, pueden ser mortales si la atraviesan y entran en la circulación o atraviesan la pared intestinal, especialmente en pacientes inmunosuprimidos, como los niños con cáncer que reciben quimioterapia. La glutamina tiene la capacidad de mejorar el trofismo intestinal regulando la proliferación y diferenciación celular, con lo que se vuelve esencial para el enterocito, además de que tiene la capacidad de modular la inflamación, la respuesta al estrés oxidativo y puede mejorar la respuesta inmune celular (35,36).

1.11.1 Suplementación de glutamina en pacientes con cáncer

El estado catabólico de la enfermedad neoplásica coloca a los pacientes en un estado continuo de estrés, lo que incide directamente en el aumento del estado de inflamación y la respuesta inmunitaria al estrés oxidativo. La desnutrición que se presenta de manera frecuente en estos pacientes disminuye la respuesta humoral y mediada por células, aumenta el riesgo de infecciones, afecta la cicatrización (35).

En la actualidad existe un interés acerca de determinados nutrientes que pueden tener beneficios médicos, incluyendo la prevención y tratamiento de enfermedades, confiriendo a este tipo de compuestos la denominación de fármaco–nutriente, dentro de ellos, está la glutamina que tiene efectos potenciales en la regulación de alteraciones en estados de estrés elevado, como lo es, el

cáncer. La glutamina se ha asociado a una disminución de la estancia hospitalaria, reducción de incidencia de infecciones y el aumento de la sobrevida en los pacientes con cáncer (37).

La suplementación enteral con glutamina en pacientes con quemaduras o poli traumatismo ha demostrado disminuir complicaciones como las infecciones, estancia hospitalaria y aumento de la supervivencia. No se recomienda la suplementación de glutamina en pacientes en estado de choque o falla orgánica múltiple, la suplementación con este aminoácido en pacientes que reciben terapia nutricional especializada de manera adecuada, presenta una asociación en la reducción de la incidencia de la tasa de infección nosocomial, estancia en el área de terapia intensiva y la mortalidad (37).

Diversas revisiones sistemáticas concluyen que la suplementación parenteral con este fármaco-nutriente en el paciente crítico, reduce la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria con una tendencia significativa a la disminución de la tasa de infecciones, la mortalidad por todas las causas y la estancia en la terapia intensiva (38,39). En los pacientes quirúrgicos también se ha visto una disminución del riesgo de infecciones y la estancia hospitalaria de entre 4 a 5 días, además se asocia a una mayor acumulación de nitrógeno (40). De igual manera en pacientes que padecen pancreatitis aguda se ha asociado a una disminución en la mortalidad y en las complicaciones infecciosas; así como, la reducción de la estancia hospitalaria (31).

1.11.2 Función y estructura de la glutamina

La glutamina es un aminoácido condicionalmente esencial, que se caracteriza por tener dos grupos amino en su estructura: un grupo primario alfa amino y otro, amida. Representa al aminoácido libre más abundante en el organismo, teniendo concentraciones basales de hasta 500-900 $\mu\text{mol/Litro}$, tiene la característica de ser más abundante en el espacio intracelular y representa el 61% de los aminoácidos del músculo esquelético. En el metabolismo de este aminoácido intervienen dos moléculas importantes: la glutamino-sintetasa que es la encargada de síntesis de glutamina a partir de glutamato, amonio y ATP, y la glutaminasa fosfato dependiente que regula la degradación de la glutamina a glutamato y amonio. La mayoría de los tejidos del organismo presenta ambos tipos de enzimas, teniendo la característica de que la síntesis tiene predominio sobre la degradación,

haciendo que el tejido muscular sea productor del aminoácido, y el intestino juega un papel de degradación del mismo.

Por su estructura la glutamina constituye el componente principal junto con la alanina para facilitar el transporte entre los órganos de nitrógeno, de esta manera proporciona el nitrógeno necesario para diversas rutas metabólicas sirviendo como precursor de anillos púricos y pirimídicos de los ácidos nucleicos, síntesis de proteínas.

Existen tres tipos de funciones de la glutamina en el organismo:

1. *Metabólicas*: la glutamina se incorpora a la síntesis de proteínas, ya que es donante de grupo amino o captándolo, teniendo un papel esencial en la eliminación de amonio en los tejidos, captando en tejidos periféricos, lo libera en el hígado y la corteza renal, donde interviene en el equilibrio ácido-base. Tras ser desaminada, la glutamina puede participar en la síntesis de nucleótidos, asparragina y glucosamina; así como, en la síntesis de aminoácidos o folatos. Este aminoácido resulta ser un nutriente esencial para la rápida división celular o en células como fagocitos. La glutamina proporciona la mayor parte de la energía requerida por los linfocitos y los macrófagos, sobre todo el organismo la utiliza para la síntesis de ácidos nucleicos. Los requerimientos de glutamina de linfocitos, macrófagos, sistema del complemento y sistema hematopoyético aumentan en situaciones de alta proliferación celular, como la sepsis; como también en los procesos de cicatrización o curación de heridas puede incrementar los requerimientos de glutamina. Además, estimula la síntesis de lípidos y glucógeno en el hígado, la gluconeogénesis hepática y renal, y la síntesis de proteínas musculares. De la misma manera interviene en la expresión de genes que codifican enzimas involucradas en el metabolismo de los aminoácidos en el intestino e hígado y del metabolismo de ácidos grasos y nucleótidos de adenina en el corazón. La producción de glutamato a partir de la glutamina revierte el efecto estimulador de la interleucina 1 beta sobre la expresión del gen arginosuccinato sintetasa, por lo que la glutamina puede regular un mismo gen desde la función celular y en condiciones patológicas.
2. *Proliferación, diferenciación y supervivencia celular*: la glutamina ayuda a los efectos de trofismo celular mediante la síntesis de proteínas y nucleótidos, disminuye la proteólisis, regula factores de crecimiento endotelial y la hormona del crecimiento e inhibe la apoptosis. En el enterocito activa quinasas involucradas en la diferenciación (ERK) y proliferación

celular (JRK), de esta manera funciona como un nutriente específico del enterocito al momento de mantener la función de barrera intestinal y la endotoxemia.

3. Modulación de la respuesta inflamatoria: la glutamina puede modular la respuesta inflamatoria, ya que es una molécula precursora del glutatión, induce la expresión de las proteínas de choque térmico, modula la expresión genes que regulan la apoptosis e interviene en las cascadas de señalización celular. En la mucosa intestinal, el glutatión funciona como antioxidante que al disminuir provoca atrofia de la mucosa con consecuente diarrea y malabsorción. Durante situaciones de estrés, la expresión de proteínas de choque térmico protege de efectos de apoptosis y daño celular oxidativo, particularmente las 70 y 72. Además la proteínas de choque térmico 70, se relaciona con la disminución de los niveles séricos de interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa y factor de necrosis tumoral kappa-beta en estudios in vitro (37).

La glutamina actúa como un inmunonutriente ya que posee efectos biológicos debido a que es combustible para un gran número de células incluyendo los linfocitos, macrófagos y fibroblastos; los macrófagos son células activas que se caracterizan por altas tasas de secreción de proteínas y el reciclaje de la membrana, por lo que son dependientes de las fuentes extracelulares de glutamina. Se ha descrito en la literatura que la disminución de las concentraciones plasmáticas de glutamina puede tener influencia importante en el sistema linfoide; así como, en la función de los macrófagos. Investigaciones recientes han demostrado que los pacientes que presentan un estado hipercatabólico, presentan degradación muscular aumentada como consecuencia de la imposibilidad de utilizar la glucosa y la grasa; dicha degradación muscular provoca que se produzcan proteínas de fase aguda, por lo que los requerimientos de glutamina incrementan, al no haber una respuesta endógena adecuada a la depleción de glutamina, el agotamiento de la misma provoca disminución en la proliferación de linfocitos, lo que influye en la expresión de marcadores de activación de superficie de linfocitos, lo que afecta la producción de citoquinas e induce apoptosis (37,41).

1.11.3 Bioquímica de la glutamina

Al ingresar a la célula a través de transportadores, las glutaminasas mitocondriales transforman la glutamina en un ion amonio y glutamato, que se cataboliza aún más a través de dos vías diferentes: 1) el glutamato se puede convertir luego en α -cetoglutarato que ingresa al ciclo de los ácidos tricarboxílicos (TCA) para generar ATP a través de la producción de NADH y FADH₂ 2) el glutamato se puede convertir en α -cetoglutarato mediante glutamato deshidrogenasa, que es un proceso de liberación de amoníaco, o por una serie de aminotransferasas que no producen amoníaco, que transfieren nitrógeno de glutamato para producir otro aminoácido y α -cetoglutarato. (42) .

El metabolismo de la glutamina puede servir como una fuente alternativa de carbono para el ciclo de TCA y así iniciar la síntesis de ácidos grasos, a través de la carboxilación reductiva, proceso por el cual el α -cetoglutarato derivado de la glutamina se reduce a través del consumo de NADPH por isocitrato deshidrogenasas en la reacción inversa no canónica para formar citrato.

Varios de los destinos metabólicos de la glutamina intervienen de manera directa a la síntesis e intercambio de proteínas, suprimen las respuestas al estrés realizadas por dos vías relacionadas: la respuesta integrada al estrés (ISR) y la vía del estrés del retículo endoplásmico (ER). La disponibilidad de glutamina en el organismo suprime el ISR por medio de los grupos amino de la célula, que de otra manera se activa bajo la privación de aminoácidos por la quinasa GCN2, censora de aminoácidos. La fosforilación de eIF2 α por GCN2, inhibe la síntesis general de proteínas dependiente de la cápsula a través de la ISR pero induce la síntesis independiente de la cápsula del factor de transcripción activador 4 (ATF4), y así inicia la vía para aumentar la transcripción de chaperones asociados al ER, la traducción, y eventualmente da como resultado la muerte celular. La privación de glutamina puede conducir directamente a los ARNt no cargados, o llevar a un agotamiento de productos posteriores como la asparagina para conducir indirectamente a los ARNt no cargados, todos los cuales pueden activar GCN2 e inducir la traducción de ATF4 (42).

Las Especies Reactivas de Oxígeno (EROS) se generan a partir de varias fuentes, incluida la cadena de transporte de electrones mitocondrial que puede filtrar electrones a oxígeno para generar superóxido. Por lo tanto, una mayor oxidación de glutamina puede correlacionarse con una mayor producción de EROS y varias vías metabólicas de glutamina conducen a productos que controlan

directamente los niveles; por lo tanto, el metabolismo de la glutamina es crítico para su homeostasis celular, a través de la síntesis de glutatión. El glutatión, es un tri-péptido que neutraliza los radicales libres de peróxido. Se ha identificado que la presencia de glutamina, es el paso limitante de la velocidad para la síntesis del glutatión y la glutamina es directa e indirectamente responsable de los otros dos componentes de aminoácidos del glutatión. La glutamina también afecta la homeostasis de EROS mediante la producción de NADPH a través de GLUD114, y al menos otros dos mecanismos relacionados, donde el aspartato o malato derivado del ciclo TCA se exporta al citoplasma y para convertirse en piruvato, para así producir NADPH por medio de las enzimas málicas y proporcionar equivalentes reductores para el glutatión (42).

Por otra parte, la glutamina es precursor de glutatión, que previene el estrés oxidativo mediante la acción directa con especies reactivas de oxígeno. En situaciones críticas, la disminución en las concentraciones de glutamina en el plasma afecta el estado Redox y el metabolismo de las células del sistema inmune, lo que resulta en una respuesta inmune comprometida. Se ha evaluado los beneficios de mantener las concentraciones de glutamina constantes en pacientes críticos, especialmente los que presenta síndrome de respuesta inflamatoria y sepsis.

La enzima Glutatión s-Transferasa (GST) cataliza la conjugación con glutatión de mutágenos, carcinógenos, contaminantes ambientales, fármacos y algunos compuestos endógenos; además participa en la protección de la célula contra el estrés oxidativo. Es una enzima altamente polimórfica, lo que se ha asociado con el riesgo de toxicidad y la eficacia de la terapia del cáncer. En la superfamilia de genes GST se han descrito varios polimorfismos asociados a una actividad disminuida, con esto se demuestra que varios citostáticos empleados en el tratamiento de la LLA o sus metabolitos, son sustratos de la enzima GST. Los más importantes son la ciclofosfamida y las antraciclina, aunque también se incluyen los esteroides y el etopósido; estas evidencias se confirmaron con un estudio multicéntrico alemán que demostró la relación directa entre el polimorfismo de la enzima GST y el riesgo de recaída. En este grupo, la ausencia de los polimorfismos GST1 y GSTM1 tuvo un impacto positivo sobre la supervivencia libre de recaídas (42).

1.11.4 Glutamina como nutriente indispensable en oncología

La privación de glutamina tiene efectos adversos sobre el estado inmunológico, la integridad de la mucosa intestinal, de proteínas y energía metabólica. Esto sugiere que la falta de flujo de glutamina sumado a la progresión del tumor, puede contribuir esencialmente a la caquexia. Las alteraciones secundarias a la falta de glutamina incluyen: resistencia a la insulina, hiperlipidemia, pérdida del tejido adiposo, desgaste muscular, aumento de la producción hepática de proteínas de fase aguda y reducción de la barrera mucosa. En estudios con suplementación enteral y parenteral pueden prevenir una privación de glutamina, de ese modo el nitrógeno aumenta manteniendo la integridad del intestino y su función, beneficiando la respuesta autoinmune y previniendo infecciones.

Existe evidencia experimental y estudios clínicos que han confirmado que la suplementación con este aminoácido en pacientes oncológicos mejora el metabolismo y condiciones clínicas, tales como la disminución de la permeabilidad intestinal, disminución de incidencia de mucositis, disminución de la neuropatía, sin aumentar el crecimiento del tumor, inclusive en la mejora de parámetros nutricionales e inmunológicos. El aporte adecuado de glutamina puede disminuir el riesgo de terapias agresivas de quimioterapia o radiación e incluso el uso de antibióticos. Existe evidencia sobre la disponibilidad adecuada de glutamina, puede beneficiar a pacientes que reciben trasplante de médula ósea ya que mejora el metabolismo del huésped (43); así como, de que posee función inmunitaria que acelera el restablecimiento de la mucosa intestinal posterior a la quimioterapia, reduciendo los efectos de la misma en los pacientes con cáncer de cualquier tipo.

La suplementación oral, enteral y parenteral con glutamina a dosis generalmente altas protegen de daños graves a los tejidos, tales como la mucosa intestinal y el hígado durante los tratamientos anti neoplásicos. En ensayos clínicos controlados, se ha evaluado los efectos de la suplementación oral con glutamina sobre los efectos adversos de la quimioterapia. Skubitz en 1996 estudio a pacientes con mucositis posterior a la quimioterapia, encontrando que los enjuagues con glutamina y posteriormente tragarlos disminuían la gravedad y el número de días de mucositis en adultos (44) . Anderson en 1998 estudio a niños y adultos que recibieron terapia citotóxica, de igual manera con suplementación de enjuagues y posteriormente tragar, mejoraba la mucositis; así como, presentaron menor duración y severidad del dolor de la boca (45). Okur en 2006 realizó un estudio con niños que reciben quimioterapia con dosis de glutamina de 4 g/m²/día, mejora algunos parámetros

nutricionales e inmunológicos, reduciendo la necesidad de antibióticos (46). Por último Peterson en 2007, evaluó mucositis grado 2 y 3 por OMS en pacientes con suplementación de glutamina en preparado denominado Saforis, identificando una menor incidencia de mucositis grado 2 y 3, además de ser seguro (47).

La suplementación de glutamina a dosis de 4 g/m²/día ha demostrado que tiene un efecto seguro en población pediátrica, ya que provee un efecto protector al intestino que permitirá mejorar la absorción y con ello la conservación del estado nutricional (46). Sin embargo, es importante y necesario, hacer más estudios en vivo, para determinar la dosis, el tiempo y la ruta óptima de administración de glutamina; así como, para proporcionar información objetiva sobre la seguridad y eficacia de la glutamina en el entorno clínico. Tales estudios serían invaluable hacia el establecimiento de suplementos de glutamina como estándar en la terapia de apoyo en oncología.

Se ha estudiado que la glutamina podría tener efectos de reducción de la lesión de la mucosa causados por tratamientos antineoplásicos como radioterapia y quimioterapia en pacientes con leucemia; así como, la toxicidad causada, reduce la mialgia y artralgia relacionadas con la administración de paclitaxel, previene la neurotoxicidad del mismo y alivia el compromiso inmunológico en animales de laboratorio después de la administración de quimioterapia con metrotetaxo y estimula la recuperación de neutrófilos en pacientes con leucemia mieloide después de la quimioterapia, reduce la mucositis oral en ellos y mejora el estado nutricional (48) .

Han, en 2016 encontró que la suplementación oral con glutamina y dieta enteral después de 4 semanas de quimioterapia, justo en la fase de inducción a la remisión en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, los porcentajes de CD 3 + CD 4 + CD4/ CD8 y las células NK se redujeron significativamente, lo que sugiere que la suplementación de glutamina puede mejorar el estado nutricional, el balance de nitrógeno ya promueve la síntesis de proteínas y aumenta la cantidad de linfocitos, esto evidenciado por el aumento en la albúmina, pre albúmina sérica y la proteína fijadora de retinol (49).

En 2003 se realizó un estudio que tuvo como objetivo establecer una dosis máxima tolerada en pacientes pediátricos con cáncer durante el tratamiento de quimioterapia, para determinar la eficacia de la glutamina en la reducción de incidencia y gravedad de la mucositis en ciertos grupos de niños

oncológicos de riesgo. Aunque el amoníaco derivado de la glutamina se excreta como amonio a través del sistema renal, se convierte en urea en hígado limpiando la circulación porta y sistémica, por lo que se monitoreo la tolerancia de la suplementación oral de glutamina en plasma en varios intervalos de tiempo, observando que dosis de 0.3, 0.5 y 0.65 g/kg es segura y con efectos metabólicos positivos asociados. En este estudio se concluyó que la dosis de 0.65 g/kg de L-glutamina es una dosis segura para ser utilizada en estudios clínicos y es aceptable en pacientes pediátricos ya que se diluye en una cantidad máxima de 300 ml. Los resultados farmacocinéticos confirmaron que esta dosis fue bien tolerada con niveles tanto de amoníaco como de glutamina en plasma, alcanzando un máximo entre 30 y 90 minutos, regresando a niveles normales por 360 minutos después de la dosis oral (50).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia linfoblástica aguda es el tipo de cáncer que más afecta a la población en edad pediátrica, ocupando el primer lugar de los cánceres en el mundo, con una incidencia de entre 50 y 200 por millón de niños y una mortalidad del 35% (4). En México, se reporta una incidencia anual de entre 9.1 a 11.2 casos por 100 mil; las leucemias constituyen el 48.3% de los casos (5). En el año 2016, representó la 15ª causa de muerte en menores de un año, la cuarta causa de muerte en el grupo de edad de 1 a 4 años, la segunda causa de 5 a 14 años, y la cuarta en el grupo de 15 a 17 años (6).

De acuerdo con el último informe del programa de gastos catastróficos de la Secretaría de Salud de México, en Hidalgo se registraron en el periodo 2008 a 2012 un total de 528 casos de cáncer en menores de 18 años de edad, con una mediana de la incidencia anual de 10.1 casos por 100 mil con una tendencia al incremento anual de alrededor de 5.3 casos más cada año. La mediana de mortalidad por cáncer en el año 2011 fue de de 5.2 por 100 mil, la séptima más alta a nivel nacional. Por tipo de tumor, las leucemias representaron el 51% de las muertes, seguidas de los tumores de sistema nervioso central (12%) y los linfomas (6%) (5).

En el Hospital del Niño DIF Hidalgo se reportan 667 casos de cáncer del 2005 al 2016, de los cuales 47% corresponden a leucemias y 53% a tumores sólidos, presentándose el mayor número de casos en la etapa preescolar (1 a 4 años) (7).

Actualmente, se han estudiado compuestos denominados inmunonutrientes como la glutamina, que tienen la capacidad de aumentar el nitrógeno manteniendo la integridad del intestino y su función principalmente absorptiva, ya que se lograría prevenir el daño a la función de barrera de la mucosa intestinal, lo que conseguiría prevenir la presentación de infecciones con sus consecuentes complicaciones; así mismo, se podría prevenir una depleción de tejidos como el muscular.

En la práctica clínica se ha observado que mejora el estado nutricional, tolerancia a los tratamientos farmacológicos antineoplásicos y con ello, la calidad de vida; resultando en muchos de los pacientes una mejora en la sobrevida. De aquí, que es necesario considerar integrar este tipo de terapias en población pediátrica hospitalizada donde se ha observado que la principal causa de complicación de

la LLA son las infecciones, mismas que encuentran un terreno fértil en la mucosa intestinal comprometida por el daño de la quimioterapia.

Se han realizado esfuerzos en el campo de la nutrición orientados a mejorar el estado nutricional de los pacientes pediátricos con cáncer; sin embargo, existe falta de información en el Estado de Hidalgo de esta población, ya que resulta necesaria la intervención nutricional para coadyuvar en el tratamiento de estos pacientes, principalmente en la prevención de infecciones y la disminución del impacto de la toxicidad de la quimioterapia como es la mucositis.

Por lo que esta investigación estará orientada a responder las siguientes preguntas:

¿Existe efecto en los parámetros bioquímicos y en la morbi-mortalidad con la suplementación de glutamina en pacientes pediátricos con LLA en fase de inducción a la remisión del servicio de Onco-Hematología del Hospital del Niño DIF Hidalgo, México?

¿Existe efecto de mantenimiento en el estado de nutrición con la suplementación de glutamina en pacientes pediátricos con LLA en fase de inducción a la remisión del servicio de Onco-Hematología del Hospital del Niño DIF Hidalgo, México?

3. HIPÓTESIS

La suplementación oral con glutamina mejora los niveles de albúmina y neutrófilos; así como disminuye la presentación de infecciones y mucositis en los pacientes pediátricos con LLA en tratamiento de inducción a la remisión del área de onco-hematología del Hospital del Niño DIF, de Hidalgo, México.

La suplementación oral con glutamina permite mantener el peso, talla, circunferencia media de brazo y composición corporal de los pacientes pediátricos con LLA en tratamiento de inducción a la remisión del área de onco-hematología del Hospital del Niño DIF, de Hidalgo, México.

4. JUSTIFICACIÓN

La LLA actualmente se trata con quimioterapia farmacológica que mengua de manera considerable el estado inmunológico y nutricional de los pacientes, por lo que se disminuye la calidad del paciente, y con ello la sobrevida y empeoramiento del pronóstico. Existe una relación significativa entre la desnutrición grave con el aumento en la toxicidad de la quimioterapia, de igual manera se presenta una asociación entre la infección clínicamente grave y el estado nutricional. Se ha observado que pacientes con LLA en tratamiento con quimioterapia y un buen estado nutricional e inmunológico, mejoran la tolerancia al tratamiento; así como, una disminución en la vulnerabilidad contra las infecciones.

La suplementación con glutamina podría tener un efecto en la mejora del estado nutricional e inmune de los pacientes con leucemia, debido a que se ha comprobado que protege de daños graves a los tejidos, tales como la mucosa intestinal y el hígado durante los tratamientos antineoplásicos, mejorando el balance de nitrógeno, lo que promueve la síntesis de proteínas y aumenta la cantidad de linfocitos.

Los pacientes atendidos en el Hospital del Niño DIF Hidalgo, presentan severas complicaciones infecciosas, que sumados al estado nutricional vulnerable por la alta demanda metabólica y las secuelas del tratamiento con quimioterapia, colocan a estos pacientes en riesgo, por lo que con la presente investigación se pretende ofrecer una nueva alternativa terapéutica para disminuir esta problemática y con ello sumar a la mejora en la calidad de vida y mejoramiento del pronóstico del paciente.

Al otorgar una terapia nutricional de aplicación sencilla, como lo es la suplementación oral con glutamina, se podría beneficiar a los pacientes pediátricos con leucemia atendidos en el área de hospitalización oncológica, permitiendo mejorar el protocolo de atención que la institución tiene para ellos.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Evaluar el efecto de la suplementación oral con glutamina en el estado de nutrición y en la morbi-mortalidad de pacientes con LLA en tratamiento de inducción a la remisión del área de onco-hematología del Hospital del Niño DIF Hidalgo, México

5.2 Objetivos Específicos

- Evaluar parámetros antropométricos previo, intermedio y al final de la suplementación con glutamina en los pacientes con LLA con bioimpedancia eléctrica.
- Evaluar parámetros bioquímicos (albúmina, linfocitos, leucocitos y neutrófilos) en los pacientes con LLA previo intermedio y al final de la suplementación con glutamina mediante estudios de laboratorio del expediente clínico.
- Evaluar prevalencia e incidencia de complicaciones (número, tipo de infección, días de hospitalización por infección y grado mucositis) en los pacientes con LLA, durante el periodo de suplementación con glutamina con el expediente clínico.
- Relacionar los parámetros bioquímicos y antropométricos con el número y presentación de infecciones al finalizar la suplementación con glutamina.

6. MÉTODOS Y PROCEDIMIENTO

6.1 Tipo y diseño de estudio

Se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego, en una muestra de pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA con tratamiento de inducción a la remisión del área de onco-hematología del Hospital del Niño DIF, Hidalgo.

6.2 Población de estudio

En el estudio se incluyeron a pacientes con diagnóstico de LLA que ingresaron para fase de inducción a la remisión, del área de onco-hematología del Hospital del Niño DIF Hidalgo durante el 2019.

6.2.1 Cálculo de tamaño de muestra

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra con el programa Epidat 4.2 para medias de grupos independientes con un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.05, con un contraste bilateral y con un poder de 90%, requiriendo una muestra de 9 pacientes para el grupo de intervención y 9 para el grupo control. La asignación de los pacientes a los grupos de estudio se realizó de forma aleatoria. La fórmula utilizada fue la siguiente:

Tamaños de muestra:

$$n_1 = \left(\frac{z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}}{d} \right)^2 \frac{(\tau + \phi)\sigma_1^2}{\phi} + \frac{(\tau^2 + \phi^3)z_{1-\alpha/2}^2}{2\phi(\tau + \phi)^2}, \text{ si las varianzas son distintas}$$

$$n_1 = \left(\frac{z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}}{\Delta} \right)^2 \frac{1 + \phi}{\phi} + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{2(1 + \phi)}, \text{ si las varianzas son iguales}$$

$$n_2 = \phi n_1$$

Donde:

- σ_i^2 es la varianza esperada en la población i , $i=1,2$,
- $\tau = \frac{\sigma_2^2}{\sigma_1^2}$
- d es la diferencia esperada entre las dos medias,
- ϕ es la razón entre los dos tamaños muestrales,
- $\Delta = \frac{d}{\sigma}$ es la diferencia estandarizada de medias,
- σ es la varianza común esperada en las dos poblaciones.

6.2.2 Criterios: inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión

- Pacientes pediátricos de 2 a 18 años con diagnóstico de LLA.
- Pacientes con diagnóstico de LLA de riesgo habitual o alto riesgo.
- Pacientes en fase de inducción a la remisión.
- Pacientes cuyos padres o tutores firmen el consentimiento informado.

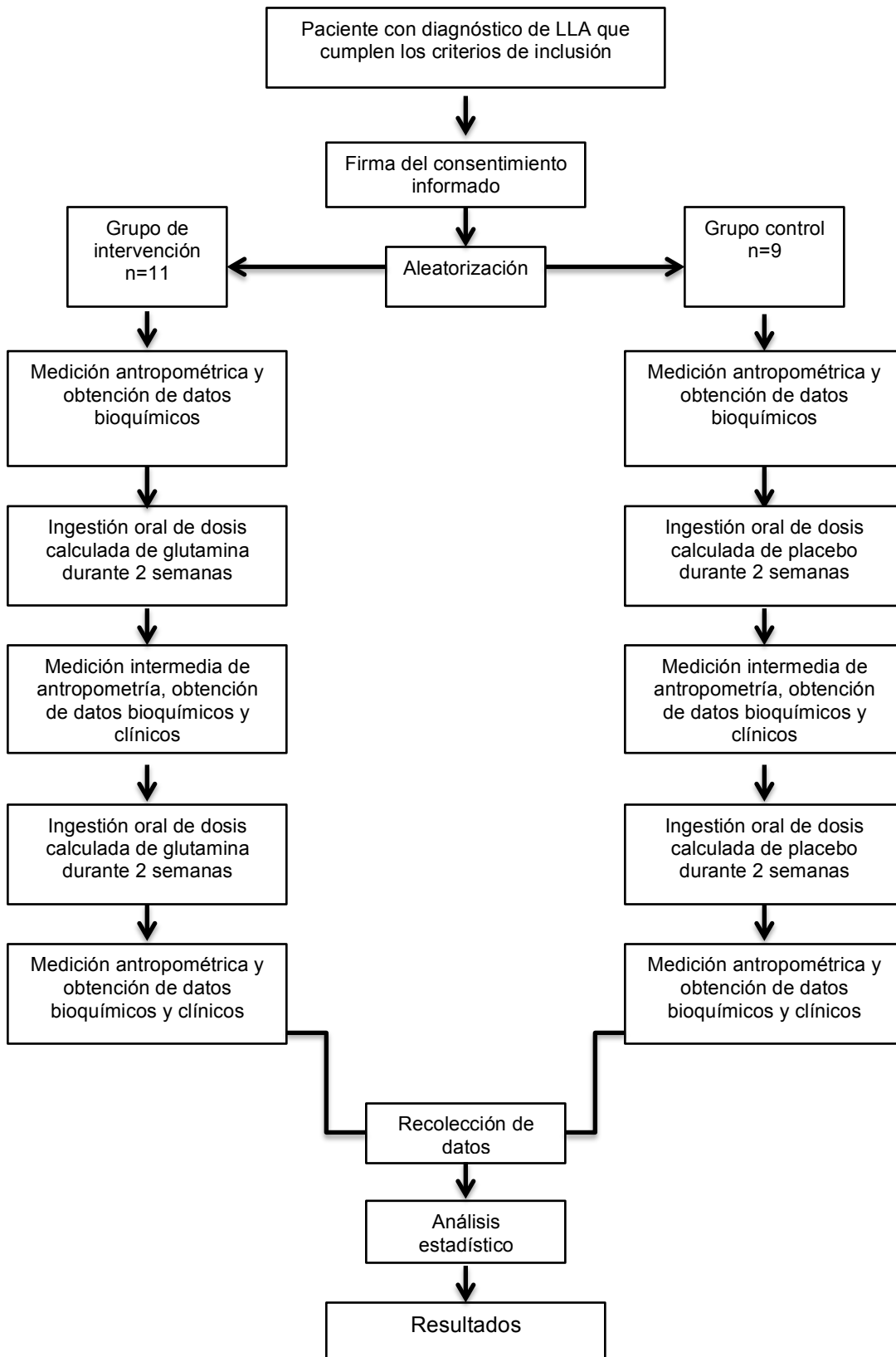
Criterios de exclusión

- Pacientes que presenten comorbilidad asociada del tipo 4 y 5 según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE versión 3.0) National Cancer Institute (51).
- Paciente en fase de tratamiento distinta a la de inducción a la remisión
- Pacientes a los que no se les pueda realizar la toma de composición corporal

Criterios de eliminación

- Pacientes que deciden abandonar el estudio
- Pacientes que presenten comorbilidad asociada del tipo 4 y 5 según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE versión 3.0) National Cancer Institute (51) y que requieran ayuno por más de 7 días
- Muerte durante el periodo de intervención

6.2.3 Diagrama del estudio



6.3 Variables del estudio

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Edad	Es el tiempo que ha vivido una persona al día de realizar el estudio.	Se conoce por medio del expediente clínico, ponderando años y meses.	Años y meses cumplidos
Sexo	Es la condición orgánica que distingue entre hombre o mujer.	Se conoce por medio del expediente clínico.	Hombre/Mujer
Suplementación oral con Glutamina	Es el aporte vía oral de glutamina durante cierto tiempo, con el afán de mejorar el estado inmune y nutricional de los pacientes con LLA.	Se inicia junto con el tratamiento de inducción a la remisión con la suplementación oral con glutamina en el grupo de intervención y se terminará la última dosis en el día 28 de esta fase de tratamiento.	Dosis 0.65 g/kg/día
Peso	Es la medida de la fuerza gravitatoria actuando sobre un objeto. Cerca de la superficie de la tierra, la	Se toma el peso de todos los pacientes que ingresen al estudio, en una báscula electrónica de columna marca SECA 769 con	kilogramos

	aceleración de la gravedad es aproximadamente constante (26).	precisión de 100 gr.	
Talla	Altura de una persona (26).	Se toma la estatura de todos los pacientes que ingresen al estudio, con el estadímetro marca SECA modelo 220 incluido, báscula electrónica de columna marca SECA 769.	centímetros
Circunferencia medio de brazo	Circunferencia del brazo a nivel del sitio medio entre acromion y el olécranon, perpendicular al eje longitudinal del brazo (26).	Se mide la circunferencia media de brazo de todos los pacientes que ingresen al estudio, con una cinta antropométrica Lufkin Executive Thinline.	centímetros
Composición Corporal	Acumulación neta de nutrientes y otros sustratos adquiridos del medio ambiente y retenidos por el cuerpo (52).	Se mide la cantidad de los siguientes componentes a los pacientes que ingresen al estudio, con un equipo de bioimpedancia eléctrica	Datos continuos

		<p>multifrecuencia de 8 nodos marca Inbody modelo 270</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteína • Masa Grasa Corporal • Masa de Músculo Esquelético (MME), • Porcentaje de Grasa Corporal (PGC) 													
Puntaje Z de talla para la edad (ZTE)	Índice antropométrico que relaciona la estatura o talla observada de un niño comparado con la talla del percentil 50 de una población de referencia para la misma edad y sexo (52–54).	Se calculará mediante el programa Anthro versión 3.3.3 y AnthroPlus de la OMS.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Puntaje</th> <th>Clasificación</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ -1 DE</td> <td>Normal</td> </tr> <tr> <td><2 a ≥ -3 DE</td> <td>Talla baja</td> </tr> <tr> <td><-3 DE</td> <td>Talla baja grave</td> </tr> </tbody> </table>	Puntaje	Clasificación	≥ -1 DE	Normal	<2 a ≥ -3 DE	Talla baja	<-3 DE	Talla baja grave				
Puntaje	Clasificación														
≥ -1 DE	Normal														
<2 a ≥ -3 DE	Talla baja														
<-3 DE	Talla baja grave														
Puntaje Z de IMC (ZIMC)	También llamado índice de Quetelet, relaciona el peso corporal de un individuo con el	Se calculó mediante el programa Anthro versión 3.3.3 y AnthroPlus de la OMS.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Puntaje</th> <th>Clasificación</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$\geq +2$ SD</td> <td>Obesidad</td> </tr> <tr> <td>$\geq +1$ a $<+2$ SD</td> <td>Sobrepeso</td> </tr> <tr> <td>≥ -1 a $<+1$ SD</td> <td>Normal</td> </tr> <tr> <td>≥ -2 a <-1 SD</td> <td>Desnutrición Leve</td> </tr> <tr> <td>≥ -3 a <-2 SD</td> <td>Desnutrición</td> </tr> </tbody> </table>	Puntaje	Clasificación	$\geq +2$ SD	Obesidad	$\geq +1$ a $<+2$ SD	Sobrepeso	≥ -1 a $<+1$ SD	Normal	≥ -2 a <-1 SD	Desnutrición Leve	≥ -3 a <-2 SD	Desnutrición
Puntaje	Clasificación														
$\geq +2$ SD	Obesidad														
$\geq +1$ a $<+2$ SD	Sobrepeso														
≥ -1 a $<+1$ SD	Normal														
≥ -2 a <-1 SD	Desnutrición Leve														
≥ -3 a <-2 SD	Desnutrición														

	valor de su estatura elevada al cuadrado. Este índice se emplea para evaluar la masa corporal, teniendo en cuenta que esta se compone tanto de masa grasa, masa muscular y otros, en pediatría se correlaciona con la edad del paciente para obtener la estratificación del puntaje Z (52,53,55).		<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Moderada</td> </tr> <tr> <td>< - 3 SD</td> <td>Desnutrición Grave</td> </tr> </table>		Moderada	< - 3 SD	Desnutrición Grave				
	Moderada										
< - 3 SD	Desnutrición Grave										
Percentil de circunferencia media de brazo	Circunferencia del brazo a nivel del sitio medio entre acromion y el olécranon, perpendicular al eje longitudinal del brazo (26).	Con respecto de la circunferencia media de brazo medida al niño; se localiza la CMB del paciente en la tabla de percentiles de circunferencia media de brazo para la edad de las tablas Una vez localizada la CMB del niño, se ubica la	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Percentil</th> <th>Clasificación</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 5</td> <td>Riesgo de Desnutrición</td> </tr> <tr> <td>5 - 95</td> <td>Normal</td> </tr> <tr> <td>> 95</td> <td>Riesgo de obesidad o hipertrofia muscular</td> </tr> </tbody> </table>	Percentil	Clasificación	< 5	Riesgo de Desnutrición	5 - 95	Normal	> 95	Riesgo de obesidad o hipertrofia muscular
Percentil	Clasificación										
< 5	Riesgo de Desnutrición										
5 - 95	Normal										
> 95	Riesgo de obesidad o hipertrofia muscular										

		CMB que indica el percentil 50 de las Tablas de Percentiles de Frisancho.(56,57)															
Concentración de Albúmina	Es la molécula más pequeña y abundante de las proteínas de plasma. Tiene una vida media de 20 días. Se considera el recurso nutricional primario para el tejido corporal; su concentración disminuye en la desnutrición (58).	Se evalúa en plasma por medio de análisis de laboratorio por colorimetría en espectrofotómetro con el kit: Atellica CH Analyzer de Siemens Healthineers (59).	g/dL 3.5 – 5 g/dL														
Leucocitos	Únicas células sanguíneas con núcleo, son células móviles del sistema inmune del organismo, se forman en la médula ósea, pasan a la sangre y de ahí a	Se evalúa en sangre por medio de análisis de laboratorio por citometría de flujo con láser semiconductor, con el kit: ADVIA 120, ADVIA 2120 y ADVIA 2120i de Siemens (59).	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Edad</th> <th>Leucocitos totales Media x10³ (intervalo)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 años</td> <td>10.6 (6-17)</td> </tr> <tr> <td>4 años</td> <td>9.1 (5.5-15.5)</td> </tr> <tr> <td>6 años</td> <td>8.5 (5-14.5)</td> </tr> <tr> <td>8 años</td> <td>8.3 (4.5-13.5)</td> </tr> <tr> <td>10 años</td> <td>8.1 (4.5-13.5)</td> </tr> <tr> <td>16 años</td> <td>7.8 (4.5-13)</td> </tr> </tbody> </table>	Edad	Leucocitos totales Media x10 ³ (intervalo)	2 años	10.6 (6-17)	4 años	9.1 (5.5-15.5)	6 años	8.5 (5-14.5)	8 años	8.3 (4.5-13.5)	10 años	8.1 (4.5-13.5)	16 años	7.8 (4.5-13)
Edad	Leucocitos totales Media x10 ³ (intervalo)																
2 años	10.6 (6-17)																
4 años	9.1 (5.5-15.5)																
6 años	8.5 (5-14.5)																
8 años	8.3 (4.5-13.5)																
10 años	8.1 (4.5-13.5)																
16 años	7.8 (4.5-13)																

	diferentes partes del organismo, donde ejercen su función. (29,60,61)																							
Neutrófilos	Leucocito polimorfonuclear . Célula fagocítica caracterizada por un núcleo lobular segmentado y gránulos citoplásmicos llenos de enzimas catabólicas. Tipo más abundante de leucocitos circulantes y son el principal tipo de célula que media las respuestas inflamatorias agudas en infecciones bacteriana (29,60,62).	Se evalúa en sangre por medio de análisis de laboratorio por citometría de flujo con láser semiconductor con el kit: ADVIA 120, ADVIA 2120 y ADVIA 2120i de Siemens (59).	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Edad</th> <th>Neutrófilos totales Media $\times 10^3$ (intervalo)</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 años</td> <td>3.5 (1.5-8.5)</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>4 años</td> <td>3.8 (1.5-8.5)</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>6 años</td> <td>4.3 (1.5-8)</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>8 años</td> <td>4.4 (1.5-8)</td> <td>53</td> </tr> <tr> <td>10 años</td> <td>4.4 (1.5-8.5)</td> <td>54</td> </tr> <tr> <td>16 años</td> <td>4.4 (1.8-8)</td> <td>57</td> </tr> </tbody> </table>	Edad	Neutrófilos totales Media $\times 10^3$ (intervalo)	%	2 años	3.5 (1.5-8.5)	33	4 años	3.8 (1.5-8.5)	42	6 años	4.3 (1.5-8)	51	8 años	4.4 (1.5-8)	53	10 años	4.4 (1.5-8.5)	54	16 años	4.4 (1.8-8)	57
Edad	Neutrófilos totales Media $\times 10^3$ (intervalo)	%																						
2 años	3.5 (1.5-8.5)	33																						
4 años	3.8 (1.5-8.5)	42																						
6 años	4.3 (1.5-8)	51																						
8 años	4.4 (1.5-8)	53																						
10 años	4.4 (1.5-8.5)	54																						
16 años	4.4 (1.8-8)	57																						
Linfocitos	Principales células del sistema	Se evalúa en sangre por medio de análisis de	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Edad</th> <th>Linfocitos totales Media $\times 10^3$ (intervalo)</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> </tbody> </table>	Edad	Linfocitos totales Media $\times 10^3$ (intervalo)	%																		
Edad	Linfocitos totales Media $\times 10^3$ (intervalo)	%																						

	<p>inmunitario adaptativo , son células que reconocen los antígenos extraños de manera específica y responden contra ellos, por lo que constituyen los mediadores de la inmunidad celular y humoral (29,60,62).</p>	<p>laboratorio por citometría de flujo con láser semiconductor con el kit: ADVIA 120, ADVIA 2120 y ADVIA 2120i de Siemens (59).</p>	<table border="1"> <tr> <td>2 años</td> <td>6.3 (3-9.5)</td> <td>59</td> </tr> <tr> <td>4 años</td> <td>4.5 (2-8)</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>6 años</td> <td>3.5 (1.5-7)</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>8 años</td> <td>3.3 (1.5-6.8)</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>10 años</td> <td>3.1 (1.5-6.5)</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>16 años</td> <td>2.8 (1.2-5.2)</td> <td>35</td> </tr> </table>	2 años	6.3 (3-9.5)	59	4 años	4.5 (2-8)	50	6 años	3.5 (1.5-7)	42	8 años	3.3 (1.5-6.8)	39	10 años	3.1 (1.5-6.5)	38	16 años	2.8 (1.2-5.2)	35
2 años	6.3 (3-9.5)	59																			
4 años	4.5 (2-8)	50																			
6 años	3.5 (1.5-7)	42																			
8 años	3.3 (1.5-6.8)	39																			
10 años	3.1 (1.5-6.5)	38																			
16 años	2.8 (1.2-5.2)	35																			
<p>Episodios de infección</p>	<p>Son periodos de invasión y multiplicación de gérmenes en el cuerpo (62).</p>	<p>Se revisa el expediente clínico de los pacientes para obtener el número de infecciones presentadas durante el periodo de inducción a la remisión. Son diagnosticadas por los médicos tratantes por medio de criterios clínicos y/o cultivos.</p>	<p>Numérica</p>																		

Días de hospitalización por infección	Es el número de días que permanecen hospitalizados los pacientes por algún tipo de infección que requiere de antibióticos.	Se revisa el expediente clínico de los pacientes para obtener el número de días que permaneció el paciente hospitalizado por infecciones presentadas durante el periodo de inducción a la remisión.	Numérica
Tipo de infección	Es el tipo de germen que ataca al paciente, los cuales pueden ser bacterias, virus, hongos con forma de levadura, hongos u otros microorganismos . Las infecciones pueden empezar en cualquier lugar y diseminarse por todo el cuerpo (62).	Se revisa el expediente clínico de los pacientes para obtener tipo de infección presentada durante el periodo de inducción a la remisión. Es diagnosticada por los médicos tratantes por medio de criterios clínicos y/o cultivos.	Datos continuos

Mucositis	Es la inflamación, ulceración y potencial sangrado de la mucosa gastrointestinal por el efecto directo de la quimioterapia y radioterapia sobre las mucosas (63).	Se obtiene el diagnóstico del grado de mucositis mediante el expediente clínico, posterior a la valoración clínica realizada por el oncólogo tratante del paciente.	<p style="text-align: center;">Escala para evaluar el grado de mucositis de la OMS.</p> <table border="1" data-bbox="998 252 1453 1155"> <tr> <td data-bbox="998 252 1161 336">Grado 0</td> <td data-bbox="1161 252 1453 336">Sin mucositis</td> </tr> <tr> <td data-bbox="998 336 1161 451">Grado I</td> <td data-bbox="1161 336 1453 451">Eritema generalizado, mucosa enrojecida, no dolor, voz normal.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="998 451 1161 609">Grado II</td> <td data-bbox="1161 451 1453 609">Eritema, úlceras poco extensas, se mantiene la deglución de sólidos, dolor ligero.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="998 609 1161 882">Grado III</td> <td data-bbox="1161 609 1453 882">Úlceras extensas, encías edematosas, saliva espesa, se mantiene la capacidad de deglutir líquidos, dolor, dificultad para hablar.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="998 882 1161 1155">Grado IV</td> <td data-bbox="1161 882 1453 1155">Úlceras muy extensas, encías sangrantes, infecciones, no hay saliva, imposibilidad de deglutir, soporte enteral o parenteral, dolor muy extenso.</td> </tr> </table>	Grado 0	Sin mucositis	Grado I	Eritema generalizado, mucosa enrojecida, no dolor, voz normal.	Grado II	Eritema, úlceras poco extensas, se mantiene la deglución de sólidos, dolor ligero.	Grado III	Úlceras extensas, encías edematosas, saliva espesa, se mantiene la capacidad de deglutir líquidos, dolor, dificultad para hablar.	Grado IV	Úlceras muy extensas, encías sangrantes, infecciones, no hay saliva, imposibilidad de deglutir, soporte enteral o parenteral, dolor muy extenso.
Grado 0	Sin mucositis												
Grado I	Eritema generalizado, mucosa enrojecida, no dolor, voz normal.												
Grado II	Eritema, úlceras poco extensas, se mantiene la deglución de sólidos, dolor ligero.												
Grado III	Úlceras extensas, encías edematosas, saliva espesa, se mantiene la capacidad de deglutir líquidos, dolor, dificultad para hablar.												
Grado IV	Úlceras muy extensas, encías sangrantes, infecciones, no hay saliva, imposibilidad de deglutir, soporte enteral o parenteral, dolor muy extenso.												

6.4 Procedimiento e instrumentos del estudio

Se realizó aleatorización para obtener dos grupos, un grupo de intervención y un grupo control, este procedimiento se hizo cegado al investigador principal y a los pacientes, se realizó el cierre y resguardo del sobre opaco con la tabla de número aleatorios, misma que fue entregada al servicio de Farmacia del Hospital. Posteriormente se obtuvo el consentimiento informado de los tutores de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, una vez firmado y digitalizado en el expediente clínico del paciente, se procedió a realizar las mediciones antropométricas; así como, datos clínicos y de laboratorio disponibles en el expediente electrónico de cada paciente, para establecer las mediciones basales de las variables de estudio.

Se realizó la suplementación dentro del grupo de intervención con módulo de glutamina en polvo de grado farmacéutico, marca Glutapak 10, cada sobre proporciona 10 gr de L-Glutamina y 5 gr de Maltodextrina con una osmolaridad de 227 mOsm/kg, al grupo control se le administró como placebo Maltodextrinas, que son igual en color, textura y sabor que la glutamina del grupo de intervención. Ambos tratamientos se administraron disueltos en 120 ml de agua simple purificada o jugo de manzana cristalizado antes de los alimentos, consumiéndose inmediatamente después de su disolución (64,65).

Mediciones antropométricas

Se tomó peso y talla, para determinar el puntaje Z de TE e IMC, con una báscula marca SECA modelo 769 y estadímetro integrado modelo 220. La composición corporal se evaluó mediante bioimpedancia eléctrica de 8 nodos marca Inbody, modelo 270, sin ropa, únicamente con la bata que portan dentro del área de hospitalización.

La estatura/talla se tomó con el paciente de pie, de espaldas al estadímetro, los talones deben estar unidos a los ejes longitudinales de ambos pies y guarden un ángulo de 45° entre sí; pantorrillas, glúteos, espalda y cabeza deberán estar totalmente recargados en la parte central del estadímetro. Los brazos deben colocarse de forma libre y natural a lo largo del cuerpo, se solicitó al paciente que contraiga los glúteos, estando frente a él, se colocaron ambas manos sobre el borde inferior del maxilar inferior, ejerciendo una mínima tracción hacia arriba, como si deseará estirarle el cuello (maniobra de Taner). Se cuidó en todo momento, controlar la cabeza y orientarla hacia el plano de

Frankfort (línea imaginaria que se marca entre la órbita inferior y el cartílago prominente del oído medio, con su mano derecha deslizará la pieza móvil de manera vertical hasta tocar la parte coronal de la cabeza formando un ángulo de 90°) (66).

La circunferencia media de brazo (CMB) fue medida con una cinta antropométrica Lufkin Executive Thinline con una precisión de 0.01 mm, con el paciente tomando una posición de pie relajado, con los brazos a ambos lados, a nivel del sitio medio entre acromion y el olecranon (tomado con el brazo en ángulo de 90° colocado al costado del cuerpo), perpendicular al eje longitudinal del brazo (66). El dato obtenido de la circunferencia media de brazo se estratificó con las tablas de Frisancho (56).

Para la estimación de peso y los componentes de composición corporal mediante el Inbody, modelo 270, se obtuvieron los siguientes datos: peso, IMC, proteína, masa grasa corporal (MGC), masa de músculo esquelético (MME), porcentaje de grasa corporal (PGC). Se ingresaron los datos de estatura y edad para que el dispositivo calculará los datos de composición corporal. La medición se tomó después de evacuar la vejiga e intestino grueso, y por lo menos 8 horas de ayuno. Se limpiaron las plantas de los pies de los pacientes con una toalla húmeda desechable, posteriormente se colocaron sobre la plataforma con la mirada al frente con los pies en los nodos inferiores del dispositivo, con la columna derecha y las manos tomando los nodos superiores del dispositivo.

Estas mediciones se realizaron de manera basal, es decir, antes de la intervención, a las dos semanas y al finalizar la cuarta semana de la intervención de suplementación con glutamina que coincidió con la finalización de la quimioterapia de inducción a la remisión.

Una vez obtenidos los datos antropométricos se procedió a realizar el cálculo de los puntajes Z de T/E e IMC con el programa Anthro versión 3.3.3 y AnthroPlus de la OMS.; así como, percentil de CMB con las tablas de Frisancho, finalmente se estratificó a cada paciente según el puntaje Z y percentil obtenido (52,53,55–57).

Evaluación bioquímica

Se obtuvieron los datos de la química sanguínea y de la biometría hemática más reciente realizada al paciente, posterior al diagnóstico de LLA y antes del inicio de la quimioterapia, se tomaron los datos de: concentración de albúmina, cuenta total de leucocitos, linfocitos y neutrófilos. Estas mediciones

se realizaron al inicio, a las dos semanas y en el día 28 del tratamiento de la intervención de suplementación con glutamina.

La medición de linfocitos, leucocitos y neutrófilos se realizaron por medio de análisis de laboratorio por citometría de flujo con láser semiconductor con el kit ADVIA 120, ADVIA 2120 y ADVIA 2120i de Siemens. La muestra de sangre fue aspirada, medida, diluida en una proporción específica y teñida. Luego, la muestra se introdujo en la celda de flujo, un rayo láser semiconductor fue emitido hacia las células sanguíneas a través de la celda de flujo. La luz dispersa frontal y lateral son recibidas por el fotodiodo y el tubo fotomultiplicador que la recibe. Esta luz fue convertida en pulsos eléctricos, obteniendo así la información sobre las características de las células sanguíneas. En el método de citometría de flujo con láser semiconductor, se detectan la luz dispersa frontal, la luz dispersa lateral y la luz fluorescente lateral, representándose en un diagrama de dispersión y un histograma bidimensional. El diagrama de dispersión en el modo CBC+DIFF muestra la intensidad de la luz dispersa lateral en el eje X y la intensidad de la luz fluorescente lateral en el eje Y. De esta forma, el diagrama de dispersión en el modo CBC+DIFF muestra los grupos clasificados como fragmentos eritrocitarios, linfocitos, monocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos. El histograma de WBC generado en el modo CBC muestra la intensidad de la luz dispersa frontal en el eje X y la frecuencia de dicha luz en el eje Y. Así, el histograma del modo CBC muestra los leucocitos (59).

La medición de albúmina se realizó mediante el análisis de laboratorio por colorimetría, con el kit Atellica CH Analyzer de Siemens Healthineers. La albúmina tiene la propiedad de ligarse a una gran variedad de aniones orgánicos y moléculas complejas de colorantes. El sistema de medición se basa en la desviación del pico de absortividad máxima de un colorante complejo (verde de bromocresol) cuando se liga a la albúmina. El color es medido colorimétricamente entre 600 y 640 nm, siendo proporcional a la cantidad de albúmina en la muestra hasta la concentración de 6.0 g/dL (67).

Evaluación clínica

Se obtuvo del expediente clínico la presencia y grado de mucositis que presentó el paciente durante las 4 semanas de intervención; así como, la presencia, tipo, número de infecciones y días de hospitalización por infección dentro del periodo de suplementación con glutamina. La presentación de infecciones fue diagnosticada por criterios clínicos o cultivos por parte de los médicos tratantes de los pacientes, asentándolo dentro del expediente clínico de donde se obtuvieron los datos.

Intervención

Posteriormente a la asignación de los tratamientos de manera aleatoria y una vez tomado el peso del paciente se calculó la dosis correspondiente de glutamina o placebo a 0.65 g/kg/peso/día, esta información fue entregada al servicio de farmacia; así como, el número subsecuente del paciente, número de expediente, número de cama y nombre del paciente. El servicio de farmacia se encargó de dosificar la glutamina y el placebo. La dosis de glutamina fue entregada por el servicio de farmacia a la investigadora, quién fue la responsable de entregar a cada uno de los pacientes, con la indicación de diluir en jugo de manzana cristalizado y en caso de presentar glucosa por arriba de 90 g/dL o por contraindicación médica, diluir en agua purificada. Los pacientes ingirieron la dosis entregada durante 15 días, posteriormente se realizó la medición intermedia, solicitando nuevamente la dosis de acuerdo al peso actual y repitiendo el mismo procedimiento de dilución e ingestión. Se indicó a los pacientes ingerir la dosis posteriormente a la quimioterapia y antes de los alimentos, con un horario similar todos los días. Se monitorizó la toma de la dosis indicada de manera personal (vigilando la ingesta), con la bitácora de entrega de la dosis y de manera telefónica, durante toda la intervención, dentro del Hospital y en el albergue AMANC para niños con cáncer. En el caso de los pacientes que requirieron hospitalización, la dosis de glutamina fue entregada por el servicio de farmacia a la enfermera en turno, el jugo de manzana o agua purificada fue entregado por el servicio de Nutrición y la ingestión de la dosis fue vigilada por la enfermera con un horario de las 18: 00 hrs. La dosis fue ingerida diariamente durante 4 semanas (Anexo 1 y 2).

Recolección y análisis de datos

La recolección de datos se realizó por medio de la hoja de recolección, el análisis estadístico de los datos se elaboró con el programa SPSS versión 21 para IOS, calculando frecuencias, medidas de tendencia central. Se realizó la prueba Shapiro Wilk para verificar normalidad y Levene para la igualdad de varianzas, aplicando pruebas paramétricas y no paramétricas entre grupos y al interior de los mismos entre mediciones.

6.5 Análisis estadístico

Se realizó el análisis mediante el paquete estadístico SPSS versión 21. Se elaboró el cálculo de medidas de tendencia central: media, desviación estándar y distribución porcentual para la edad, sexo, composición corporal, circunferencia media de brazo, puntaje Z para TE y puntaje Z de IMC, como también para la albúmina en suero, parámetros hematológicos, infecciones y mucositis.

Se realizó la prueba Shapiro Wilk para verificar normalidad y la prueba de Levene para la igualdad de varianzas; se utilizó la prueba ANOVA de dos vías en aquellas variables que cumplieron con los requisitos de normalidad e igualdad de varianza, considerando el efecto de los factores grupo y tiempo de la medición (68); por otro lado, el análisis de las pruebas q no cumplieron los requisitos de normalidad e igualdad de la varianza, se utilizó la prueba de U de Mann Whitney en el análisis entre grupos y Kruskal-Wallis para el análisis entre mediciones; para la determinación de la correlación entre la presencia o ausencia de infecciones con las variables dependientes, se aplicó una prueba de regresión logística.

6.6 Aspectos éticos

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital del Niño DIF Hidalgo el día 27 de Febrero de 2019 (Anexo 3).

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud se detallan los siguientes aspectos éticos y de bioseguridad que rigen el presente protocolo de investigación:

- Artículo 3º: la presente investigación tiene la finalidad de prevenir complicaciones a la salud en la población de estudio y establecer guías de intervención nutricional para el manejo integral de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, durante el periodo de tratamiento de inducción a la remisión con la finalidad de disminuir la incidencia de Diabetes esteroidea y sus complicaciones.

- Artículos 13 y 14: Prevalecerá el criterio de respeto a la dignidad de los individuos y la protección de sus derechos y bienestar, se ajustará a los principios científicos y éticos. Será realizada por profesionales de la salud con conocimiento y experiencia para cuidar su integridad. El manejo de la información personal de los pacientes será de forma ética y profesional.
- Artículo 17: La presente investigación representa el riesgo menor al mínimo para el paciente, de hecho el estudio pretende disminuir las complicaciones que se asocian a la hiperglucemia y esto se representará en una mejor calidad de vida.
- Artículo 96: La investigación permitirá conocer los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social. Prevenir y controlar las complicaciones de la hiperglucemia que resulta prioritario en estos pacientes debido a la elevada prevalencia de infecciones que aumentan el número de ingresos hospitalarios y la prolongación de los mismos.
- Artículo 113 y 114: La conducción de la investigación estará a cargo de un investigador principal, quien es un profesional de la salud y cuenta con la formación académica y experiencia adecuada para la dirección del trabajo a realizar, como consta en su título profesional. Además de que cuenta con la autorización del jefe responsable de área de adscripción.
- Artículo 115 y 116: Las investigaciones se desarrollarán de conformidad con el protocolo de investigación, así mismo se documentará y registrará todos los datos generados durante el estudio que se incluirán en los informes parciales y final donde se detallarán los resultados encontrados. En caso de ser necesario alguna modificación se solicitará la autorización sobre aspectos de ética y bioseguridad.
- Artículo 117 y 118: El investigador principal seleccionará a los investigadores asociados con la formación académica y experiencia idóneas en las disciplinas científicas que se requieran para participar en el estudio; así como el personal técnico y de apoyo. Todas las actividades estarán supervisadas en todo momento por el supervisor principal.

- Artículo 120: El investigador principal podrá publicar informes parciales y finales de los estudios y difundir sus hallazgos por otros medios, cuidando que se respete la confidencialidad a que tiene derechos los sujetos de investigación. Además de dar el debido crédito a los investigadores asociados y al personal técnico que hubiera participado en la investigación, deberá entregare una copia de éstas publicaciones a la Dirección del Hospital del Niño DIF, Hidalgo (69).

Cabe hacer mención que no existe ningún beneficio económico o material por la participación en esta investigación hacia los pacientes, cuyos datos serán utilizados para este análisis.

Se garantiza la confidencialidad de cada uno de los individuos, cuyos datos serán parte de este análisis, los resultados expresados o datos relevantes no incluyen la identificación de a quién pertenecen, esta información no es relevante para los fines de esta investigación.

Esta investigación se realizó con apego a los principios de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, en sus lineamientos A 4, 5, 6, 7, al determinar, que el propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.

Así también, los principios B 19, 20, 21: indican que la investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados (como es en este caso).

Al tratarse de menores de edad, en su lineamiento 25 y 26 determina: Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal; por lo cual únicamente participarán en el estudio los pacientes cuyos padres o tutores hayan llenado el formato de consentimiento informado, a la brevedad posible, sin que esto

demerite la calidad de la atención médica, con la libertad de salir del estudio en el momento que lo decidan y recibir otro tipo de terapias plenamente probadas (Anexo 4).

Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes. Ello no excluye que pueda usarse un placebo o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados (de acuerdo a la nota clasificatoria de la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Washington 2002) (70).

7. RESULTADOS

Se recabó la muestra de pacientes del mes de marzo a diciembre de 2019, se analizaron los datos de 20 pacientes con diagnóstico reciente (menor a 7 días) de LLA, obteniendo los siguientes resultados:

En lo que respecta a la caracterización de la población, se observa que la prevalencia de LLA de alto riesgo es mayor, presentándose en un 90% de los casos analizados, en referencia a la distribución por sexo, se identificaron 15 pacientes del sexo masculino, lo que representa el 75%, y 25% que corresponde al sexo femenino. Se realizó la distribución por grupos de edad que correspondía al desarrollo físico de los pacientes pediátricos, donde se observa que la mayoría de los pacientes se encuentran dentro del rango de edad de 6 a 10 años, con un 45%. (Tabla 1)

Tabla 1. Caracterización de la población de estudio.

	Variable	N	%
Tipo de LLA*	Riesgo estándar	1	5
	Alto riesgo	18	90
	Muy alto riesgo	1	5
Sexo	Masculino	15	75
	Femenino	5	25
Edad	2-5 años	5	25
	6-10 años	9	45
	11-17 años	6	30

* LLA= Leucemia linfoblástica aguda

El análisis descriptivo de las variables antropométricas estudiadas antes de iniciar la intervención, se detalla en la tabla 2, observando que los pacientes antes de iniciar el tratamiento de quimioterapia presentan una media de peso, talla y CMB que aumenta de acuerdo al crecimiento de los niños; la media de ZIMC y de ZTE se encuentran dentro de la normalidad en los tres grupos de edad. Las mediciones de composición corporal de MME y MGC presentaron un comportamiento similar al peso y la talla, con un aumento correspondiente con el desarrollo de los pacientes; sin embargo, la media del PGC se mantiene constante en los grupos de edad de 6 a 10 años y de 11 a 17 años. De la misma manera, en el análisis descriptivo de las mediciones bioquímicas, se observa que estas presentaron un comportamiento acorde a la patología de base con medias que establecen leucocitosis y linfocitosis; así como, neutropenia. Por otro lado, se observan niveles normales de albúmina.

Tabla 2. Análisis descriptivo de mediciones al corte inicial.

Variable	2-5 años (n=5)		6-10 años (n=9)		11-17 años (n=6)	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Peso (kg)	15.16	1.47	25.72	5.56	43.98	7.24
Talla (cm)	99.4	2.27	127.6	11.8	154.2	10.02
CMB (cm)	14.56	1.58	17.57	2.0	21.80	2.42
ZIMC	-0.10	1.15	-0.25	0.78	-0.19	1.43
ZTE	-0.36	0.51	-0.28	1.17	-0.35	1.23
Proteína (kg)	2.08	0.37	3.80	0.94	6.48	1.51
MGC (kg)	4.38	2.71	6.08	1.82	10.71	5.55
MME (kg)	4.24	1.23	9.53	2.85	17.60	4.52
PGC (%)	28.44	15.43	24.30	8.35	24.16	11.11
Albúmina (g/L)	4.26	0.33	4.38	0.31	4.10	0.54
Leucocitos	6650	7172.5	14475.56	31583.23	14875	13115
Neutrófilos	1299.8	1611	2009.67	2049.08	1840	1657.82
Linfocitos	3430.6	2363.5	10321.44	24937.45	9920.83	9540.24

CMB = Circunferencia Media de Brazo, ZIMC = puntaje Z de IMC, ZTE = puntaje Z de talla para la edad, MGC = Masa Grasa Corporal, MME = Masa de Músculo Esquelético, PGC = Porcentaje de Grasa Corporal, DE = Desviación Estándar.

Para el diagnóstico inicial del estado de nutrición de la población estudiada por diversos parámetros antropométricos, incluyendo la composición corporal, se observó que por ZIMC el 75% de los pacientes presentan diagnóstico de normalidad; sin embargo, al realizar la estratificación por CMB, esta cifra reduce al 60%, contrastando con el 40% diagnosticados con desnutrición leve por este mismo parámetro. Por otro lado, el 40% de los pacientes presentaron masa grasa corporal elevada y el 60% un porcentaje alto de grasa corporal; observando a la par un diagnóstico de sobrepeso por ZIMC únicamente en el 10% de la población. También se identificó que el 65% de estos pacientes presentan MME baja, contrastando con el 15% de pacientes diagnosticados con desnutrición leve por ZIMC y el 40% por CMB (Tabla 3).

Tabla 3. Valoración antropométrica de la población estudiada.

Diagnóstico	ZIMC		CMB		Clasificación	MGC		MME		PGC	
	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%
Eutrófico	15	75	12	60	Normal	11	55	7	35	7	35
Desnutrición leve	3	15	8	40	Bajo	1	5	13	65	1	5
Sobrepeso	2	10	0	0	Alto	8	40	0	0	12	60

ZIMC = puntaje Z de IMC, CMB = Circunferencia Media de Brazo, MGC = Masa Grasa Corporal, MME = Masa de Músculo Esquelético, PGC = Porcentaje de Grasa Corporal.

Una vez realizada la intervención por cuatro semanas se evaluaron todas las variables, obteniendo que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio, ni entre las tres mediciones realizadas para las variables estudiadas de los parámetros antropométricos; sin embargo, se observa que dentro del grupo control disminuyó el ZIMC, en comparación con el grupo intervenido que aumento a lo largo del estudio, por el contrario, el ZTE disminuyó en ambos grupos (Tabla 4).

Tabla 4. Parámetros antropométricos por grupo de estudio y por medición.

Parámetros	Peso (kg)	Talla (cm)	CMB (cm)	ZIMC	ZTE
Intervención					
Inicial	28.77 ±12.38	130.01 ± 25.88	18.06 ± 2.96	-0.26 ± 1.13	0.03 ± 0.80
Intermedia	28.72 ±11.97	130.24 ± 25.83	18.25 ± 2.71	-0.28 ± 1.35	0.02 ± 0.79
Final	29.06 ±12.55	130.15 ± 25.89	18.26 ± 2.96	-0.19 ± 1.40	-0.02 ± 0.79
Control					
Inicial	28.30 ±13.14	126.84 ± 19.91	18.12 ± 4.04	-0.12 ± 0.98	-0.77 ± 1.12
Intermedia	28.30 ±13.19	126.91 ± 19.84	18.52 ± 3.71	-0.20 ± 1.06	-0.79 ± 1.13
Final	28.72 ±12.90	127.04 ± 19.94	18.31 ± 2.82	-0.30 ± 1.09	-0.81 ± 1.11

CMB = Circunferencia Media de Brazo, ZIMC = puntaje Z de IMC, ZTE = puntaje Z de talla para la edad.

De igual manera no hubo diferencias significativas entre los grupos de estudio y entre las mediciones de la composición corporal; sin embargo, se observa que la masa de músculo esquelético disminuyo en ambos grupos, se observó que dentro del grupo control disminuyó a lo largo de las tres mediciones en contraste con el grupo de intervención donde bajó hacia la mitad del tratamiento y después volvió a subir hacia el final del mismo. En contraste con la MGC, que aumentó a lo largo

del periodo de estudio en el grupo de intervención, mientras que en el grupo control bajo hacia la mitad del estudio y volvió a subir en la medición final y por último, el PGC disminuyó en la mitad del estudio, ascendiendo al final en ambos grupos (Tabla 5).

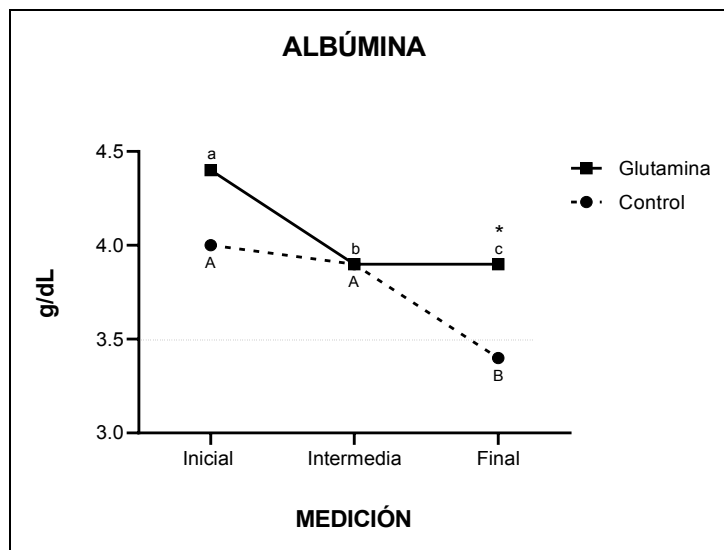
Tabla 5. Composición corporal por grupo de estudio y por tiempo de medición.

Parámetros	Proteína (kg)	MME (kg)	MGC (kg)	PGC (%)
Intervención				
Inicial	4.35 ± 2.22	11.10 ± 6.75	6.59 ± 3.31	24.85 ± 11.84
Intermedia	4.07 ± 1.91	10.26 ± 5.85	7.65 ± 4.94	23.43 ± 6.13
Final	4.10 ± 2.01	10.31 ± 6.10	7.70 ± 3.73	27.06 ± 6.91
Control				
Inicial	3.95 ± 1.74	10.04 ± 5.21	7.61 ± 5.24	25.83 ± 9.92
Intermedia	4.04 ± 1.61	10.16 ± 4.89	7.16 ± 5.69	23.05 ± 7.90
Final	3.91 ± 1.62	9.76 ± 4.89	8.22 ± 5.07	27.47 ± 5.50

MGC = Masa Grasa Corporal, MME = Masa de Músculo Esquelético, PGC = Porcentaje de Grasa Corporal.

Según el análisis, se observó que existe diferencia significativa entre los grupos de estudio para la concentración de albúmina ($p=0.015$), observando que la concentración de la misma es mayor al finalizar el tratamiento en comparación con el grupo control, sin hallar diferencia entre los grupos en la medición inicial ($p=0.072$) e intermedia ($p=0.953$). Así mismo, se identificó diferencia significativa al interior de los grupos en la medición inicial y final para el control ($p=0.009$) y el grupo de intervención ($p=0.027$), además en este grupo hubo diferencia entre la medición inicial e intermedia ($p=0.025$) igualando las medias de concentración de albúmina en la mitad del estudio en ambos grupos. Sin embargo, se observa que el descenso dentro del grupo control fue por debajo de los niveles normales al finalizar el mismo. (Figura 1).

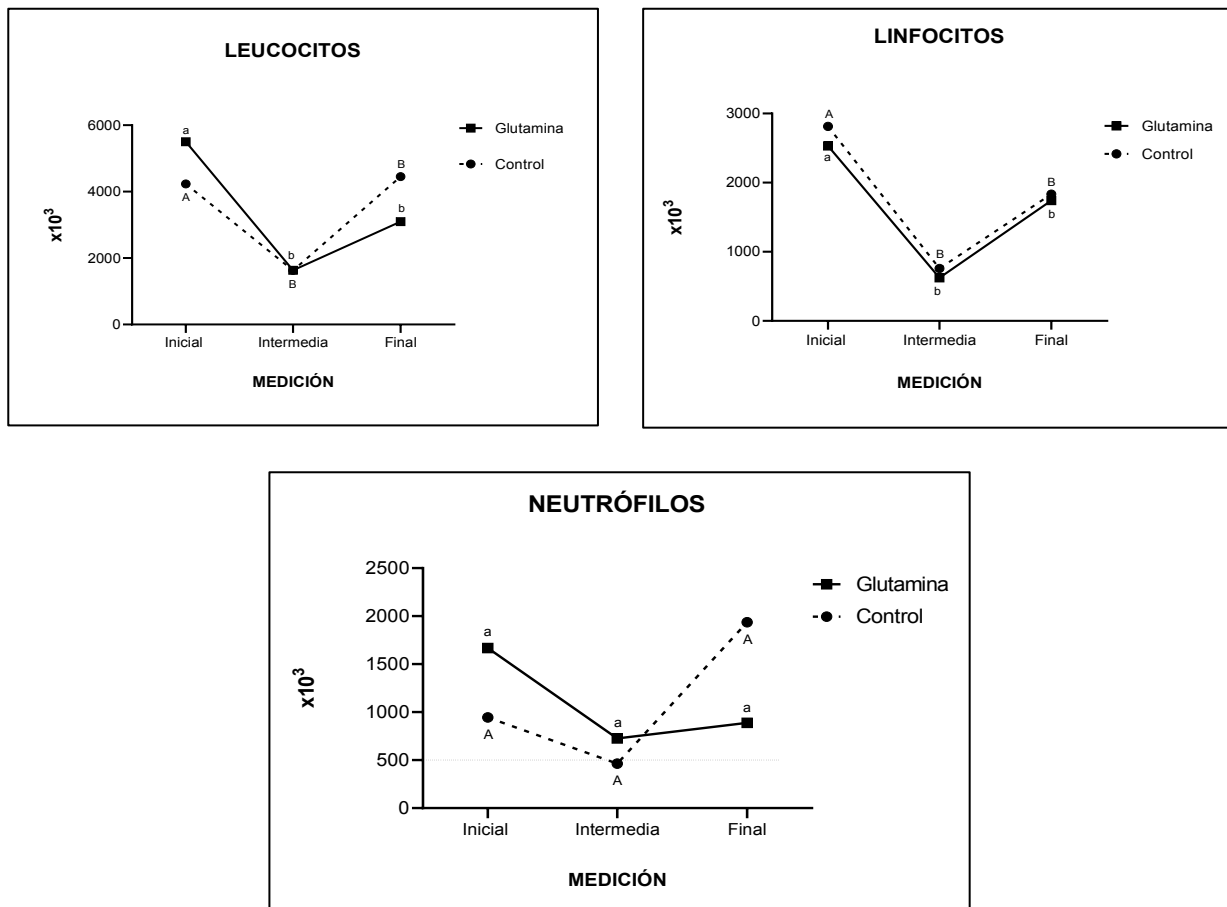
Figura 1. Concentración de albúmina en función del grupo y el momento de la medición.



Letras minúsculas diferentes indican diferencias estadísticamente significativas entre los distintos momentos de la medición para el grupo de intervención. Letras mayúsculas diferentes indican diferencias estadísticamente significativas entre los distintos momentos de la medición para el grupo control. La presencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio, para cada momento de la medición, fueron indicadas con un asterisco (*).

En los parámetros hematológicos, no se encontró diferencia entre los grupos. Para el análisis de las mediciones, se observó que los leucocitos presentaron diferencia entre la medición inicial e intermedia en el grupo control ($p=0.031$) y en el grupo de intervención ($p=0.001$). Los linfocitos presentaron diferencia de la misma manera entre la medición inicial e intermedia en el grupo control ($p=0.005$) y en el grupo de intervención (0.010) con disminución en ambos parámetros. En los neutrófilos, aunque no hubo diferencia significativa entre grupos o entre mediciones, se observa que dentro del grupo control, la cuenta total de neutrófilos cayó a 463.5×10^3 , hacia la mitad del tratamiento, colocando a este grupo dentro de parámetros de neutropenia profunda ($< 500 \times 10^3$) en comparación con el grupo suplementado con glutamina que si bien disminuyó de igual manera, fue con 727×10^3 , cifra por arriba de la neutropenia profunda (Figura 2).

Figura 2. Número de leucocitos, linfocitos y neutrófilos en función del grupo y el tiempo de la medición.



Letras minúsculas diferentes indican diferencias estadísticamente significativas entre los distintos momentos de la medición para el grupo de intervención. Letras mayúsculas diferentes indican diferencias estadísticamente significativas entre los distintos momentos de la medición para el grupo control.

Se realizó el análisis de los datos clínicos estudiados durante el transcurso de la intervención, observando que el 55.5% de los sujetos del grupo control presentaron un episodio de infección dentro del periodo de estudio, en contraste con el grupo de intervención que presentó una infección en el 36.3% de los sujetos; dichos episodios de infección ameritaron hospitalización, observando una media de días de hospitalización para el grupo control de 3.25 días contrastando con el grupo de intervención con una media menor, de 2.20 días de hospitalización por infección. El tipo de infección también se analizó, siendo la fiebre y neutropenia el padecimiento que se presentó con más frecuencia en ambos grupos, observando dos episodios de este padecimiento en cada grupo. Durante esta estancia hospitalaria se requirió la aplicación de antibióticos para ambos grupos, con diferentes esquemas.

Finalmente se realizó un análisis acerca de la presentación e intensidad de mucositis, encontrando que esta complicación se presentó únicamente en los sujetos que pertenecieron al grupo control, con un 22.2% de presentación, siendo mucositis grado I y grado III. Observando que el grupo de intervención estuvo libre de esta sintomatología (tabla 6).

Tabla 6. Presentación de infecciones y mucositis por grupo de estudio.

Grupo de estudio	Indicador clínico			
	Infecciones		Mucositis	
	n	%	n	%
Intervención	4	36.4	0	0
Control	5	55.5	2	22.2

Por último, se realizó un análisis de regresión logística de las variables con la presentación de infecciones, sin encontrar diferencias significativas entre más mismas. (Tabla 7).

Tabla 7. Correlación entre las variables y la presentación de infecciones

	INTERVENCIÓN	CONTROL
Variable	<i>P</i>	<i>P</i>
Peso (kg)	0.832	1.000
Talla (cm)	0.936	1.000
CMB (cm)	0.727	1.000
ZIMC	0.792	0.164
ZTE	0.651	0.881
Proteína (kg)	0.845	0.999
MGC (kg)	0.752	0.999
MME (kg)	0.854	0.999
PGC (%)	0.828	0.183
Albúmina (g/L)	0.410	0.776
Leucocitos	0.121	0.996
Neutrófilos	0.429	0.372
Linfocitos	0.257	0.996

CMB = Circunferencia Media de Brazo, ZIMC = puntaje Z de IMC, ZTE = puntaje Z de talla para la edad, MGC = Masa Grasa Corporal, MME = Masa de Músculo Esquelético, PGC = Porcentaje de Grasa Corporal.

8. DISCUSIÓN

Lograr una tasa elevada de remisión completa de LLA, e incluso la sobrevida a 5 años, son tareas que implican la aplicación de los protocolos adecuados de atención médica, el control de la toxicidad inducida por el tratamiento quimioterapéutico y del estado nutricional del paciente; sin embargo, los efectos adversos de la quimioterapia, afectan a un número considerable de pacientes durante la primera fase del tratamiento, sobre todo tiene un riesgo importante en la presencia de infecciones. (71)

En el diagnóstico nutricional basal de los pacientes se identificó que la interpretación por IMC, tiende a ser un ejercicio de sub-diagnóstico ya que no evidencia las deficiencias o excesos de los componentes de la composición corporal, como lo refieren estudios publicados recientemente; sin embargo, es el más utilizado en la práctica clínica (72).

Se ha reportado que los países de economías emergentes presentan una prevalencia más elevada de desnutrición en pacientes con LLA (21-52%) en comparación con los países con economías desarrolladas (<10%), ésta condición puede incrementar la mortalidad debido a que son más vulnerables a la farmacocinética de los agentes antineoplásicos. (73). A pesar de que en el trabajo no se observaron cambios significativos en el peso, ZIMC o en la circunferencia media de brazo, que son parámetros de valoración del estado de nutrición, se observó que el puntaje Z de talla para la edad disminuye en ambos grupos y tomando en cuenta que se ha observado que los pacientes disminuyen su velocidad de crecimiento durante el tratamiento, lo que afecta sobre todo a aquellos que reciben el tratamiento cuando se encuentran en el periodo de crecimiento acelerado, mismo que se enlentece y podría afectar su estatura final condicionando aumento en el IMC en los periodos sin tratamiento (74).

Así mismo, en este estudio se observó que la masa grasa (kg y porcentaje), se incrementó más en el grupo experimental al final de la intervención, esto probablemente atribuido a que la glutamina actúa como fuente alternativa de carbono en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos para la síntesis de ácidos grasos, a través de la carboxilación reductora, es por ello que este fenómeno podría contribuir a que los pacientes no consuman sus reservas de masa grasa durante el tratamiento de inducción a la remisión, como sucedió probablemente con los individuos del grupo control (75). Por otro lado,

dentro de este ensayo clínico, se observó que los kg de proteína y masa de músculo esquelético disminuyeron en ambos grupos de estudio; esto se puede atribuir a que las glutamina y otros aminoácidos pueden verse afectados en sus niveles séricos por el uso de asparaginasa dentro del tratamiento antineoplásico. Este efecto que se ha observado en estudios realizados en modelos animales, en los que el agente quimioterapéutico activa la enzima GCN2, la cual se puede activar también por la depleción de aminoácidos y que inicia a su vez, la respuesta integrada al estrés (ISR). La quinasa GCN2 provoca la fosforilación del F2 α que inhibe la síntesis general de proteínas dependientes de la cap a través de la respuesta integrada al estrés pero induce la síntesis independiente del factor de transcripción activador 4 (ATF4), que a su vez induce una vía para aumentar la transcripción de las chaperonas asociadas a la vía del estrés del retículo endoplásmico, con esto se detiene la traducción dependiente de cap y eventualmente da como resultado la muerte celular (75). Es importante considerar también que el tratamiento con glucocorticoides de esta fase, causa atrofia miofibrilar y como consecuencia, presenta la reducción de la masa de músculo esquelético, dicho mecanismo parece ser una combinación de la degradación de la cadena pesada de miosina, la proteína contráctil más importante en el músculo, y una disminución en la síntesis de miosina. Este fenómeno también afecta la calidad de vida y pronóstico, se ha reportado que disminuye la fuerza muscular y la movilidad, tanto en pacientes en tratamiento como en sobrevivientes, condición que aunada al desgaste físico de la enfermedad y del propio tratamiento, se produce una pobre respuesta al tratamiento y mayor susceptibilidad a eventos adversos (76).

Haciendo referencia a los valores de albúmina, éstos se modificaron en ambos grupos, se observó que disminuyó significativamente dentro del grupo tratado con placebo a 3.4 g/dL, por debajo del rango normal, colocándolo mucho más cerca del punto crítico de 3.2 g/dL que indicaría desnutrición; en contraste con el grupo de intervención que si bien redujo los parámetros en ningún momento durante el tratamiento disminuye hasta los niveles críticos (77,78). Tal como se observa en el estudio de Han et al. donde el grupo control disminuyó de manera significativa los niveles de albúmina en contraste con el grupo de experimentación, todo esto relacionado probablemente con el mismo mecanismo de la activación de respuesta integrada al estrés que se activa con la privación de glutamina, especialmente en pacientes sometidos a estrés metabólico (49). Es por esto que la suplementación con glutamina funciona como un constante donante de nitrógeno para la síntesis de proteínas, asegurando la presencia de albúmina en el sistema, con sus consecuentes beneficios, como lo es la disminución de infecciones, observando en nuestro estudio que el grupo suplementado

con glutamina presentó menor número de estas (36.4%), al tiempo que disminuyó con menor severidad, la concentración de albúmina en comparación con los controles (55.5%), resultados similares a los observados en el estudio de R. Liang en 2018, en el cual se presentó una disminución significativa de la albúmina en los pacientes del grupo control que no recibieron suplementos nutricionales orales en comparación con los pacientes que si los recibieron y que presentaron menos infecciones (35%), comparándolos también con los controles (56.7%). Además se identificó que los costos de las infecciones y de la hospitalización de los pacientes del grupo intervenido fueron significativamente menores, en comparación con los del grupo control (78). Una situación similar se reportó en 1985 con el estudio de Merrit, en el cual se estableció que la hipoalbuminemia se asocia con una mayor presentación de infecciones, siendo esta un buen indicador predictivo del catabolismo ocasionado por las infecciones (79).

Así mismo, cabe mencionar que aunque en los parámetros hematológicos no se obtuvo diferencia significativa, específicamente con los neutrófilos, se observó que dentro del grupo control, los niveles de estos, bajaron a la mitad del tratamiento (463.5×10^3), con lo que lo coloca en neutropenia profunda ($<500 \times 10^3$) (80), en contraste con el grupo suplementado con glutamina sólo descendió a 727×10^3 ; un efecto similar se observa en el estudio de Peterson et al., donde hubo una menor prevalencia de neutropenia en pacientes del grupo de intervención en comparación con los que fueron tratados con glutamina administrada vía oral durante la quimioterapia para cáncer de mama. Igualmente se observó en el estudio de Okur et al., que hubo un incremento en el descenso de la cuenta absoluta de neutrófilos en el grupo control en contraste con el de intervención (46), sin lograr significancia estadística, pudiendo ser la causa al igual que en el presente estudio, el tamaño de la muestra. De igual manera Scheid, encontró que en el grupo donde se administró glutamina vía parenteral, los días de neutropenia se redujeron a 18, en comparación con el grupo control que presentaron 22.5 días con neutropenia en pacientes adultos con LLA (81); por último Sornsuvit et al. observó mayor actividad fagocítica en los neutrófilos de los pacientes con leucemia que recibieron suplementación parenteral con glutamina (82).

Las infecciones oportunistas se presentan en aproximadamente el 10% de los pacientes con LLA según estudios de cohorte publicados; sin embargo, esta tasa podría estar afectada debido a que se administran antibióticos de manera profiláctica, la letalidad de estas infecciones varía de 20 a 70% (83). En el presente estudio se observó que las infecciones se presentaron en un mayor porcentaje en

los pacientes del grupo control, lo que condiciona que puedan presentar interrupción del tratamiento y por consecuencia disminución de la supervivencia global, debido a que se ha relacionado con la presentación de infecciones y desnutrición, entre otros factores. La mayoría de las muertes observadas en niños de países en vías de desarrollo que reciben tratamiento se producen durante las fases iniciales del mismo, debido a infecciones e intolerancia a la quimioterapia (84), cabe resaltar que el mayor número de infecciones ocurre durante el tratamiento citotóxico y de terapia inmunosupresora (inducción a la remisión) (85).

En el presente estudio, se tuvo una menor presencia de infecciones en el grupo experimental, tal y como ocurrió en la investigación realizada por Okur, donde se observó que el grupo donde se aplicó glutamina vía oral, sólo dos pacientes requirieron antibiótico, en comparación con sus controles donde 8 de ellos requirieron terapia antimicrobiana (46).

La afectación del estado nutricional de los pacientes sometidos a tratamientos antineoplásicos es clara, y tiende a manifestarse por un deterioro en él, ocasionado por el catabolismo excesivo de la enfermedad y que se complica con los efectos secundarios a los agentes quimioterapéuticos. La reducción en la ingesta calórica y proteica tiene como efecto el agotamiento de las proteínas musculares, por lo que el paciente aumenta el riesgo de desnutrición, además de las alteraciones gastrointestinales que provocan los agentes antineoplásicos, entre los que destacan: disminución en la absorción debido a la inflamación de la mucosa (mucositis) (86) Aproximadamente el 40% de los pacientes con cáncer sometidos a tratamiento quimioterapéutico presentan complicaciones resultantes de la estomatotoxicidad con el inicio común de inflamación y ulceración de la mucosa oral, que se manifiesta clínicamente en una forma edematosa, eritematosa y friable produciendo en quien la padece, dolor, malestar en la zona, disfagia y debilidad sistémica, siendo la complicación oral resultante de la quimioterapia antineoplásica la complicación más grave. La mucositis oral aparece aproximadamente de cinco a siete días después del inicio de la terapia antineoplásica y persiste durante todo el período de tratamiento. Estos cambios en la mucosa pueden progresar a descamación celular, lo que resulta en úlceras sintomáticas, con efectos significativos sobre la función oral y la calidad de vida del paciente durante el tratamiento y en la supervivencia, ya que la terapia puede interrumpirse debido al debilitamiento del paciente y/o la enfermedad sistémica asociada infección, misma que podría ser provocada por la alteración de la función de barrera del intestino con la mucositis, considerando que la mucosa gastrointestinal tiene la compleja tarea de

actuar como una barrera semipermeable que permite la absorción de nutrientes y la detección inmune, al tiempo que limita el transporte de antígenos y microorganismos potencialmente dañinos, a través de la mucina, AMPs y las IgA (87). Sin embargo, la glutamina puede mejorar el crecimiento, la reparación y la función de la mucosa intestinal, y ejerce efectos tróficos sobre la mucosa intestinal después de resección o trasplante de intestino delgado, radiación lesión, trauma quirúrgico, lesión isquémica o la administración de fármacos citotóxicos, estimulando a los enterocitos a entrar en la fase S del ciclo celular para mejorar la proliferación; estudios en modelos animales han encontrado que la glutamina estimula el crecimiento de las vellosidades con el aumento en la capacidad de absorción de nutrientes (88). En el presente estudio se observa claramente que la mucositis sólo se presenta dentro del grupo control, dejando libre de la misma al grupo suplementado vía oral con glutamina; con lo que los pacientes podrían tener beneficios potenciales de efecto que similarmente se observa en el estudio de Sornsuvits en 2008, en el que administraron glutamina de manera parenteral, refiriendo que ningún paciente presentó mucositis severa en comparación con el grupo control donde 2 pacientes la presentaron. Este mismo fenómeno lo observó Chang et al., en cuyo estudio la presencia de mucositis fue significativamente más baja en los pacientes a los que se les administro glutamina vía parenteral durante la quimioterapia para LLA (3.8% vs 17.6%), mostrando también un mayor grado de severidad de la inflamación del grupo control en comparación con los tratados con glutamina (89). E. Ward et al., refirió que en su estudio se observó que mayor número de pacientes pediátricos con cáncer presentaron más días mucositis grado 3 y 4 cuando no recibieron glutamina vía enteral en comparación con los suplementados con este aminoácido (48), situación que se replicó en el presente estudio. Es por este resultado que esta terapia presenta resultados prometedores en el tratamiento contra la mucositis, sugiriendo para lograr la significancia estadística, ampliar la muestra.

9. CONCLUSIONES

- Los pacientes no presentan diferencia significativa entre los grupos de estudio en los parámetros antropométricos de peso, talla, CMB, ZIMC y ZTE manteniendo estos a lo largo del estudio; en los parámetros de composición corporal de igual manera no se observó diferencia significativa entre los grupos de estudio.
- Los pacientes del grupo suplementado con glutamina presentan una disminución significativamente menor de la concentración de albúmina al finalizar el tratamiento (3.9 g/dL) en comparación con el grupo tratado con placebo (3.4 g/dL) que disminuyó sus niveles por debajo de los valores normales.
- Los pacientes no presentaron diferencia significativa entre los grupos de estudio en los parámetros hematológicos de leucocitos, linfocitos y neutrófilos.
- Las infecciones se presentaron mayormente en los pacientes dentro del grupo control (55.5%) en comparación con los pacientes suplementados con el aminoácido (36.4%).
- El grupo placebo tuvo una media de días hospitalizados mayor (3.25) que el grupo suplementado con glutamina (2.20).
- La fiebre y neutropenia es la afectación que se presenta con mayor frecuencia en ambos grupos de estudio.
- La mucositis no se presentó en los pacientes pertenecientes al grupo suplementado con glutamina.

10. REFERENCIAS

1. Morales-Jiménez S, Hidalgo-Miranda A, Ramírez-Bello J. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017;74(1):13–26.
2. Saika K, Matsuda T. Cancer incidence rates in the world from the Cancer Incidence in Five Continents XI. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48(1):98–9.
3. Salud S de, Censia. Comportamiento epidemiológico del cáncer en menores de 18 años. *Boletín Epidemiológico*. 2015;32(31):1–245.
4. Institute NC. General information about childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). E.U.A. [Internet]. 2018 [cited 2018 May 25]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all>
5. Salud S de. Cáncer en la infancia y en la adolescencia 2013-2018. Programa sectorial de salud. 2014.
6. INEGI. INEGI Tabulados básicos [Internet]. 2018 [cited 2018 May 25]. Available from: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/r>
7. Gutiérrez JC. Choque séptico como principal complicación, asociada al tiempo de administración de los antibióticos en el paciente pediátrico con cáncer, fiebre y neutropenia en relación a la presencia de factores de riesgo para infección bacteriana invasiva (IBI). UAEH; 2018.
8. Todd P. Whitehead, Metayer C, Wiemels JL, Singer AW, Miller MD. Childhood leukemia and primary prevention. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2016;46(10):317–52.
9. Acosta ED, Medina SA, Ornelas KD, Martínez BL. Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo al EGIL (European Group for the Immunological Classification of Leukemia). *Gac Mex Oncol*. 2013;12(3):136–42.
10. Castro JG, Orellana MR. Biología molecular y celular del cáncer infantil. In: López LM, Atienza ÁL, Navarro JS, editors. *Hematología y Oncología Pediátricas*. 3era ed. Madrid; 2015. p. 277–83.
11. Brisson GD, Alves LR, Pombo-de-Oliveira MS. Genetic susceptibility in childhood acute leukaemias: a systematic review. *e cancer Med sciense*. 2015;9(539):1–28.
12. Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2018;18:471–84.

13. Metayer C, Dahl G, Wiemels J, Miller M. Childhood Leukemia: a preventable disease. *Pediatrics*. 138(1):s45–55.
14. Atienza ÁL. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría Integr*. 2016;20(6):380–9.
15. Pui C-H, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol*. 2011;29:551–65.
16. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1541–52.
17. Lassaletta Á, Ceppi F. Leucemia linfoblástica aguda. In: López LM, Atienza ÁL, Navarro JS, editors. *Hematología y Oncología Pediátricas*. 3rd ed. Madrid: Ergon; 2015. p. 445–63.
18. Rabin KR, Maria M G, Margolin JF, Poplack DG. Management of common cancers of childhood. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016. p. 463–97.
19. Tarrés MZ, Klünder MK, Oneto CC, Luna RR, Gallo FORV, Cortés G, et al. Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de los niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012;69(3):218–25.
20. Landaeta KV, Rojas P, Basfifer K. Evaluación nutricional del paciente con cáncer. *Nutr Hosp*. 2012;27(2):516–23.
21. Candela CG, Peña GM, Blanco AI de C, Rosado CI, Rabaneda RC. Evaluación del estado nutricional en el paciente oncológico. In: Candela CG, A. Sastre Gallego, editors. *Soporte nutricional en el paciente oncológico*. Madrid: You & Us S.A; 2002. p. 43–56.
22. Diana L-R, Amilkar FSE. Evaluación del estado nutricional de niños y adolescentes con leucemia iinfoblástica aguda en el Hospital General Celaya. *Boletín Clínico Hosp Infant del Estado Son*. 2012;29(1):19–23.
23. Pribnow AK, Ortiz R, Báez LF, Mendieta L, Luna-Fineman S. Effects of malnutrition on treatment related morbidity and survival of children with cancer in Nicaragua. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(e26590):1–7.
24. Suárez G, Cano G, Rodríguez L. Desnutrición como factor pronóstico en la supervivencia del paciente pediátrico con cáncer en una institución colombiana. *Rev Colomb Cancerol*. 2011;15(4):190–201.
25. Brinksma A, Huizinga G, Sulkers E, Kampsb W, Roodbol P, Tissing W. Malnutrition in childhood cancer patients: A review on its prevalence and possible causes. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;83249-75. 2012;83:249–75.

26. Rosas HÁ, Lezama MP, Enríquez VEC. Evaluación del estado de nutrición. In: Martha Kaufer Horwitz ABPLaPA, editor. In: Kaufer MH, Lizaur ABP, Arroyo P, editors. *Nutriología Médica*. 4th ed. Ciudad de México: Editorial Panamericana; 2015. p. 113–63.
27. Cruz JRA, Gómez LC, Ronconi M, Vázquez RF, Manzañido JP. La bioimpedancia eléctrica como método de estimación de la composición corporal: normas prácticas de utilización. *Rev Andaluza Med del Deport*. 2011;4(4):167–74.
28. Kriemler S, Puder J, Zahner L, Roth R, Braun-Fahrlände C, Bedogni G. Cross-validation of bioelectrical impedance analysis for the assessment of body composition in a representative sample of 6- to 13-year-old children. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63:619–26.
29. Martínez MTG. Introducción a la hematología. In: Martínez MTG, editor. *Laboratorio clínico y nutrición*. Ciudad de México: Manual Moderno; 2012. p. 37–61.
30. Sung L, Aplenc R, Alonzo TA, Gerbing RB, Wang Y-C, Meshinchi S, et al. Association between prolonged neutropenia and reduced relapse risk in pediatric AML: a report from the Children's Oncology Group. *Int J Cancer*. 2016;139(9):1930–45.
31. Pedroza F, Bonilla M, Liu A, Smith K, Davis D, Ribeiro RC, et al. Effect of malnutrition at the time of diagnosis on the survival of children treated for cancer in El Salvador and Northern Brazil. 2000;22(6):502-5. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000;22(6):502–5.
32. Gökçebay DG, Emir S, Bayhan T, Demir HA, Gunduz M, Tunc B. Assessment of nutritional status in children with cancer and effectiveness of oral nutritional supplements. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015;32(6):423–32.
33. Puntis JW. Desafíos nutricionales en situaciones y enfermedades específicas. *Hemato oncología*. In: Koletzko B, editor. *Nutrición peditarica en la práctica*. 2nd ed. Ciudad de México: Karger; 2016. p. 273–84.
34. Ladas EJ, Sacks N, Meacham L, Henry D, Enriquez L, Lowry G, et al. A multidisciplinary review of nutrition considerations in the pediatric oncology population: a perspective from Children's Oncology Group. *Nutr Clin Pract*. 2005;20:377–93.
35. Anguiano BLR, Bravo SMC, Zavala AHN, Jurado BR. Inmunonutrición y cancer. *Medigraphic*. 2016;11(1):36–41.
36. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunidad especializada en las barreras epiteliales y en los tejidos con privilegio inmunitario. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, editors. *Inmunología celular y molecular*. 8th ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2015. p. 289–311.
37. López JMM, Izquierdo FJE, León MP, López RM, González M, Señaris JAA. Glutamina: su

- papel en el paciente crítico. *Actual en Nutr.* 2015;16(2):72–9.
38. Peng X, Yan H, You Z, Wang P, Wang S. Glutamine granule-supplemented enteral nutrition maintains immunological function in severely burned patients. *Burns.* 2006;32:589–93.
 39. Wischmeyer PE, Dhaliwal R, McCall M, Ziegler TR, Heyland DK. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. *Crit Care.* 2014;18(R76):1–17.
 40. Wang Y, Jiang Z-M, Nolan MT, Jiang H, Han H-R, Yu K, et al. The impact of glutamine dipeptide supplemented parenteral nutrition on outcomes of Surgical patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Parenter Enter Nutr.* 2010;34(5):521–9.
 41. Oliveira DC de, Lima F da S, Sartori T, Santos ACA, Rogero MM, Fockl RA. Glutamine metabolism and its effects on immune response: molecular mechanism and gene expression. *Nutrire.* 2016;41(14):1–10.
 42. Vizcaíno YP, Núñez AA, De M los AVL, García CMA, Guerra IR. Farmacogenética aplicada al tratamiento de la leucemia linfocítica aguda. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter.* 2011;27(3):283–90.
 43. Kuhn KS, Muscaritoli M, Stehle P, Wischmeyer P. Glutamine as indispensable nutrient in oncology: experimental and clinical evidence. *Eur J Nutr.* 2010;49(197–210).
 44. Skubitz K, Anderson P. Oral glutamine to prevent chemotherapy stomatitis: A pilot study. *J Lab Clin Med.* 1996;127(2):223–8.
 45. Anderson P, Skubitz K. Oral glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy. *Cancer.* 1998;83(1):1433–9.
 46. Okur A, Ezgü FS, Tümer L, Cinasal G, Oguz A, Hasanoglu A, et al. Effects of oral glutamine supplementation on children with solid tumors receiving chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006;23:277–85.
 47. Peterson DE, Jones JB, II RGP. Randomized, placebo-controlled trial of saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer.* 2007;109(2):322–31.
 48. 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 paediatric oncology patients. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63:134–40.
 49. Han Y, Zhang F, Wang J, Zhu Y, Dai J, Bu Y, et al. Application of Glutamine-enriched nutrition therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nutr J.* 2016;15(65):1–8.
 50. Ward E, Picton S, Reid U, Thomas D, Gardener C, Smith M, et al. Oral glutamine in

- paediatric oncology patients: a dose finding study. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:31–6.
51. Institute NC. The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term. USA; 2003 p. 1–70.
 52. Bechard LJ, Hendricks KM. Valoración nutricional. Antropometría y crecimiento. In: Hendricks KM, Duggan C, editors. *Manual de Nutrición Pediátrica*. 4th ed. Ciudad de México: Inter Sistemas Editores; 2005. p. 10–55.
 53. Valdivia DC, Soto MM. Los Nuevos Patrones de Crecimiento de la OMS. Valdivia DC, Soto MM, editors. Bolivia: OPS,OMS; 2007. 1–38 p.
 54. Onyango AW, Onis M de. Curso de Capacitación sobre la Evaluación del Crecimiento del Niño. Patrones de Crecimiento del Niño de la OMS. OMS. 2008;
 55. De Onis M, Martorell R, Garza C, Lartey A, Borghi E. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Pediatr.* 2006;450:76–85.
 56. Frisancho RA. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1981;2540–5.
 57. WHO Expert Committee. Physical status:the use and interpretation of anthropometry. Geneva; 1995.
 58. Martínez MTG. Proteínas. In: Martínez MTG, editor. *Laboratorio clínico y nutrición*. Ciudad de México: Manual Moderno; 2012. p. 75–84.
 59. Latina SA. Guía preparatoria para entrenamiento Sysmex serie XS. Miami; 2007. (XS). Report No.: XS2-0000 01/07 EM.
 60. López-Santiago Norma. La biometría hemática. *Acta Pediatr Mex.* 2016;37(4):241–9.
 61. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Células y tejidos del sistema inmunitario. In: *Inmunología celular y molecular*. 8th ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2015. p. 289–311.
 62. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Células y tejidos del sistema inmunitario. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, editors. *Inmunología celular y molecular*. 8th ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2015. p. 13–34.
 63. Castaño FL, Sánchez REO, Chicano RR, Merino MC. Valoración de la mucositis secundaria a tratamiento oncohematológico mediante distintas escalas. Revisión. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005;10:412–21.
 64. Farmacéutica P. *Vademecum Medicamentos Pisa Farmacéutica*. 2013.
 65. Rosas EC. *Certificado de Análisis Maltodextrinas*. 2018.

66. Marfell-Jones M, Stewart A, Carter JL. Estándares Internacionales para la Evaluación Antropométrica. Marfell-Jones M, Stewart A, Carter JL, editors. Manual ISAK. Australia: Sociedad Internacional para el avance de la Cineantropometría; 2008. 1–122 p.
67. SA LD. Albúmina. Instrucciones de uso. Brasil; 2011.
68. Blanca MJ, Alarcón R, Arnau J, Bono R, Bendayan R. Non-normal data: Is ANOVA still a valid option? *Psicothema*. 2017;29(4):552–7.
69. Salud S de. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud 2014. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud 2014. 2014. p. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlg>.
70. Mundial AM. Declaración de Helsinki de la AMM Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Declaración de Helsinki de la AMM Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2015. Available from: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos>
71. Kato M, Atsushi Manabe. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int*. 2018;(60):4–12.
72. Velázquez-Serrano E, Omaña-Covarrubias A, Cortés-Alva D, Moya-Escalera A. Correlación de la composición corporal con parámetros antropométricos y bioquímicos en pacientes pediátricos con leucemia. *Nutr clínica y dietética Hosp*. 2019;39(4):122–8.
73. Martín-Trejo JA, Nnuñez-Enriquez JC, Fajardo-Gutierrez A, Medina-Sansón A, Flores-Lujano J. Early mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in a developing country: the role of malnutrition at diagnosis. A multicenter cohort MIGICCL study. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(4):898–908.
74. Browne EK, Zhou Y, Chemaitilly W, Panetta JC, Ness KK, Kaste SC, et al. Changes in Body Mass Index, Height, and Weight in Children During and After Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer*. 2018;124:4248-4259.
75. Altman BJ, Stine ZE, Dang C V. From Krebs to Clinic: Glutamine Metabolism to Cancer Therapy. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(10):619–34.
76. Rayar M, Webber CE, Nayiager T, Sala A, Barr RD. Sarcopenia in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35:98–102.
77. Bowman L, Williams R, Sanders M. Algorithm for nutritional support: experience of the Metabolic and Infusion Support Service of St. Jude Children’s Research Hospital. *Int Jorunal*

- Cancer. 1998;11(76):80.
78. Liang R, Chen G-Y, Fu S-X, Jie Zhong, Ma Y. Benefit of oral nutritional supplements for children with acute lymphoblastic leukaemia during remissioninduction chemotherapy: a quasi-experimental study. *Asia Pacific J Clin Nutr.* 2018;27(1):144–7.
 79. J.Merrit R, Kalsch M, Roux LD, -Mills JA, Siegel SS. Significance of Hypoalbuminemia in Pediatric Oncology Patients , Malnutrition or Infection? *J Parenter Enter Nutr.* 1985;9(3):303–6.
 80. Salud S de. GPC de diagnóstico y tratamiento de la Leucemia linfoblástica aguda, México. 20019.
 81. Scheid C, Hermann K, Kremer G, Holsing A, Heck G, Fuchs M, et al. Randomized, Double-Blind, Controlled Study of Glycyl-Glutamine-Dipeptide in the Parenteral Nutrition of Patients With Acute Leukemia Undergoing Intensive Chemotherapy. *Nutrition.* 2004;20(3):249–54.
 82. Sornsuvit C, Komindr S, Chuncharunee S, Wanikiat P, Archararit N, Santanirand P. Pilot Study: Effects of Parenteral Glutamine Dipeptide Supplementation on Neutrophil Functions and Prevention of Chemotherapy-induced Side-effects in Acute Myeloid Leukaemia Patients. *J Int Med Res.* 2008;36:1383–91.
 83. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle J-H, Engelhard D, Hope W, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2014;15:327–40.
 84. Tandon S, Moulik NR, Kumar A, Mahdi AA, Kumar A. Effect of Pre-treatment Nutritional Status, Folate and Vitamin B12 Levels on Induction Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian Pediatr.* 2015;52:385–9.
 85. Kuo F-C, Wang S-M, Shen C-F, Ma Y-J, Ho T-S, Chen J-S, et al. Bloodstream infections in pediatric patients with acute leukemia: Emphasis on gram-negative bacteria infections. *J Microbiol Immunol Infect.* 2017;50:507–13.
 86. Owens JL, Hanson SJ, McArthur JA, Mikhailov TA. The Need for Evidence Based Nutritional Guidelines for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients: Acute and Long-Term Following Treatment. *Nutrients.* 2013;5:4333–46.
 87. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol [Internet].* 2017;1–14. Available from: 10.1080/17474124.2017.1343143

88. Chen Y, Tsai Y-H, Tseng B-J, Tseng S-H. Influence of Growth Hormone and Glutamine on Intestinal Stem Cells: A Narrative Review. *Nutrients*. 2019;11(1949):1–19.
89. Chang Y-H, Yud M-S, Wue K-H, Hsug M-C, Chiou Y-H, Wuh H-P, et al. Effectiveness of Parenteral Glutamine on Methotrexate-induced Oral Mucositis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Nutr Cancer*. 2017;69(5):746–51.

ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

Nº	FECHA	EXP.	FECH. NAC.	NOMBRE	TIPO Y RIESGO	EDAD	SEXO	FECHA INICIO INTERV.	PESO (kg)	TALLA (cm)	CMB (cm)	IMC	PROT (kg)	MASA GRASA CORP (kg)	MME (kg)	%GRASA C	ZTE	BAZ	ALBUMINA	LEUCOCITOS (u/L)	NEUTROFILOS T (u/L)	LINFOCITOS TOT (u/L)	
1																							
2																							
3																							
4																							
5																							
6																							
7																							
8																							
9																							
10																							
11																							
12																							
13																							
14																							
15																							
16																							
17																							
18																							
19																							
20																							

Anexo 2. Bitácora de dosificación y entrega de dosis

HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO – UAEH	
ENSAYO CLÍNICO: Efecto de la suplementación con glutamina en pacientes con leucemia linfoblástica aguda del servicio de onco-hematología del hospital del niño DIF Hidalgo	
BITÁCORA DE DOSIFICACIÓN Y ENTREGA DE DOSIS	
FECHA	
EXPEDIENTE	
CAMA	
NOMBRE	
DOSIS	
SOBRES SOLICITADOS	
SOBRES ENTREGADOS	

Anexo 3. Aprobación del protocolo por el Comité de Ética



Pachuca Hgo. a 27 de Febrero de 2019.

ASUNTO: ACEPTACIÓN DE PROTOCOLO

L.N. María Enriqueta Velázquez Serrano.

Por medio de la presente informo a Usted que derivado de la presentación del Protocolo de Investigación titulado: "Efecto de la suplementación con glutamina en pacientes con leucemia linfoblástica aguda del servicio de oncohematología del Hospital del Niño DIF Hidalgo", este Comité ha decidido dar el veredicto de APROBADO.

Por lo cual deberá iniciar la fase de campo de dicho protocolo en apego al cronograma de trabajo propuesto.

No omito mencionar que al finalizar su investigación deberá presentar los resultados a este mismo Comité.

Sin más por el momento quedo a sus apreciables órdenes.

Atentamente

Dr. Alberto Vizuet Martínez

Jefe de Investigación del HNDIF

ccp. Archivo.



Anexo 4. Carta de Consentimiento informado

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

FECHA: _____

EXPEDIENTE: _____

Por medio de la presente autorizo que mi hijo _____ participe en el proyecto de investigación titulado: Efecto de la suplementación con glutamina en pacientes con leucemia linfoblástica aguda del servicio de onco-hematología del hospital del niño DIF Hidalgo. Registrado ante el comité local de investigación en salud. El objetivo del estudio es: Evaluar el efecto de la suplementación oral con glutamina en el estado de nutrición y en la morbi-mortalidad de los pacientes con tratamiento de inducción a la remisión del área de onco-hematología del Hospital del Niño DIF Hidalgo, México

Se me ha explicado que mi participación consistirá en permitir la toma de medidas antropométricas y composición corporal de mi hijo al inicio, intermedio y al final del tratamiento de inducción a la remisión, así como la toma de los datos bioquímicos y clínicos de su expediente dentro del hospital. De la misma manera podrán ser tomados estudios de laboratorio extraordinarios en caso de que mi hijo no cuente con ellos en su expediente. Así mismo se me ha informado que mi hijo tomara glutamina o placebo de manera oral diluida en jugo de manzana, según sea el caso del grupo de estudio al que pertenezca

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

El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

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

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

Nombre y firma del Padre o Tutor

L.N. María Enriqueta Velázquez Serrano

Testigo

Testigo