

La nutrición parenteral en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

M. E. GÓMEZ ÁLVAREZ

*Servicio de Farmacia Hospitalaria. Área de Nutrición Parenteral.
Hospital Central de Asturias. Oviedo*

Resumen

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es una técnica usada en el tratamiento de tumores sólidos, enfermedades hematológicas y patologías autoinmunes, que hasta hace pocos años se caracterizaban por un pésimo pronóstico. En estos tratamientos deben administrarse altas dosis de quimioterapia y radioterapia a miles de personas cada año. Estas terapias inducen cambios muy agresivos asociados con fallos multiorgánicos generalmente reversibles y que provocan estados metabólicos y nutricionales especiales. La nutrición artificial y la NP en particular, ayudan a minimizar las consecuencias que en los pacientes sometidos a TCPH, provocan estos tratamientos citados (mucositis, malabsorción, etc.) y las complicaciones resultantes (enfermedad de injerto contra el huésped, enfermedad venoclusiva hepática). Esta revisión aborda las líneas para el uso de la NP en el TCPH e incluye los aspectos más importantes del paciente en edad pediátrica, los controvertidos beneficios de algunos nutrientes (glutamina, antioxidantes, etc.) y las futuras tendencias. Por último se expone la función del farmacéutico y la necesidad de desarrollar protocolos específicos a través de equipos interdisciplinarios.

Palabras clave: Glutamina. Mucositis. Nutrición parenteral. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Trasplante de médula ósea.

Summary

Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a sophisticated procedure used in the treatment of solid tumors, haematological diseases and autoimmune disorders, which were characterized by an extremely poor prognosis only a few years earlier. Thousands of patients receive high-dose chemotherapy and radiotherapy around the world every year in order to treat these

diseases. Therapy can induce aggressive changes associated with multiple organ failure, which is usually reversible, that can lead to special nutritional and metabolic conditions. Artificial nutrition, total parenteral nutrition in particular, is provided to patients undergoing HSCT to help minimize nutritional consequences of both conditioning regimens (mucositis, malabsorption, etc.) as well as complications resulting from the procedure (graft versus host disease, venoocclusive disease of the liver). This study reviews published guidelines for the use of parenteral nutrition in HSCT and includes important aspects for nutritional support in children, including controversy on potential benefits of special nutrients (glutamine, antioxidants, etc.) and furthermore discusses future trends. This paper also addresses the pharmacist's role and the necessity for multidisciplinary teams to develop specific protocols.

Key words: Glutamine. Mucositis. Parenteral nutrition. Haematopoietic stem cell transplant. Bone marrow transplantation.

INTRODUCCIÓN

Han pasado 35 años desde el primer trasplante de médula ósea y su implantación como instrumento terapéutico no deja de progresar (1,2); aunque en sus comienzos el tejido utilizado procedía de la médula ósea, posteriormente se han empleado el cordón umbilical y la sangre periférica; esta es la fuente celular más demandada en la actualidad; por esta razón, la acepción que más se emplea es la de *trasplante de células progenitoras hematopoyéticas* (TCPH).

La eficacia de esta técnica va unida a la lucha contra las consecuencias de una terapia extremadamente agresiva y de unas complicaciones constantes. Quimioterapia y radioterapia alteran de tal forma la mucosa del tubo digestivo, que impiden una correcta alimentación, lo que incide negativamente en el estado nutricional y obligan a instaurar un soporte nutricional, imprescindible para disminuir el catabolismo, mejorar la respuesta inmune, reducir el dolor,

Recibido: 30-05-2003
Aceptado: 30-10-2003

Correspondencia: Elena Gómez Álvarez. C/ Los Tilos, 65. 33429 La Fresneda-Siero. Asturias. Tel.: 985 26 08 12. e-mail: vdiez@arrakis.es

acortar la estancia hospitalaria, etc., es decir, aumentar la esperanza de vida del enfermo (3). Como en un puzzle en el que cada pieza ocupa su lugar (Fig. 1), el soporte nutricional es indispensable en el TCPH, primeramente a través de la vía oral y cuando esta es insuficiente, existen otras alternativas de probada eficacia: la enteral y la parenteral (NP) que en ningún caso pueden retrasarse (4).

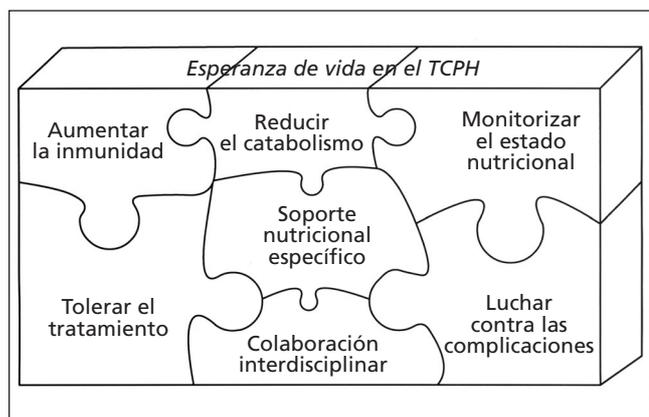


Fig. 1.

TRASPLANTE

El TCPH es un procedimiento que consiste en administrar altas dosis de quimiorradioterapia para poder infundir células germinales hematopoyéticas en un espacio libre de asentamientos patológicos, con el objeto de restablecer la función de una médula ósea defectuosa. Está indicado principalmente en tumores sólidos, neoplasias hematológicas y patologías autoinmunes, si el tejido procede del propio paciente el trasplante se denomina *autólogo* y si se realiza a través de un donante lo denominamos *allogénico*. Este último, es el que más complicaciones presenta y por eso suele demandar una intervención nutricional más agresiva (5).

El TCPH se divide en dos fases: una primera de *acondicionamiento* en la que el paciente recibe dosis altas de quimioterapia, en ocasiones asociada a radioterapia, con dos objetivos: atenuar el sistema inmunitario para conseguir la viabilidad del injerto y erradicar las poblaciones celulares no deseadas. Una vez concluido este periodo y con el *día cero* (día en que se infunden las células germinales), se inicia el *periodo post-trasplante* (6).

COMPLICACIONES DEL TCPH: SU INCIDENCIA EN LA DESNUTRICIÓN

Toxicidad en aparato digestivo

—*Mucositis*: es una lesión de la mucosa oral y de las vellosidades intestinales principalmente, aunque puede afectar a todo el aparato digestivo. Se origina por la toxi-

cidad directa de la quimioterapia y de la radioterapia que desencadena una cascada de problemas para un paciente que ya está en una grave situación: alteración de la permeabilidad en la pared intestinal, sepsis, malabsorción, úlceras, diarrea, sangrados y dolor principalmente (7,8). Limita o impide la tolerancia oral adecuada y provoca una malabsorción tan severa, que puede incluso anular los efectos beneficiosos de la nutrición enteral (9). Existe una correlación entre su gravedad y extensión, con un incremento en las necesidades de usar por vía parenteral analgésicos mayores y antibióticos; también con el tiempo de utilización de la NP, la estancia hospitalaria, la mortalidad y además genera un mayor coste económico (10).

En su prevención y tratamiento se han ensayado diversos principios activos con resultados muy dispares, lo que da una idea de que no existe una terapia totalmente eficaz (11).

—*Alteraciones del gusto*: relacionadas con el empleo de coadyuvantes como la morfina y los antibióticos principalmente, suelen remitir durante el primer mes.

—*Alteraciones del olfato*: que provocan aversión a la comida y anorexia, son producidas por el propio tumor y por la medicación múltiple que reciben.

—*Xerostomía* (“boca seca”): provocada por la radiación de las glándulas salivares; el paciente tiene menor producción de saliva que además es más viscosa y con una peor formación del bolo.

—*Náuseas, vómitos*: debidos a los regímenes de acondicionamiento.

Alteraciones metabólicas

Los trastornos que se observan en estos pacientes repercuten principalmente en las proteínas, en la energía y en el metabolismo de los micronutrientes. Se produce un balance nitrogenado negativo debido entre otras razones a las diarreas y a una ingesta oral muy pobre; además se incrementan las necesidades energéticas y existe con frecuencia, un trastorno del metabolismo de los carbohidratos caracterizado por una intolerancia a la glucosa de etiología diversa: el tratamiento inmunosupresor (ciclosporina, cortisona), las sepsis y los fallos multiorgánicos sobre todo el pancreático (12).

La absorción de las vitaminas disminuye por las lesiones en el tubo digestivo, también se observa un déficit de minerales como el zinc, a la vez que los citostáticos y la terapia radiactiva incrementan los requerimientos de antioxidantes.

Enfermedad del injerto contra el huésped

La reacción entre los antígenos de histocompatibilidad del receptor con los linfocitos T del donante, son la causa de esta complicación. Es posiblemente la más temida

pudiendo tener un curso agudo o crónico y afectando varios órganos: piel (la clínica semeja a una quemadura), hígado, aparato respiratorio y digestivo (13). En esta localización se suele producir diarrea secretora intensa con pérdida de proteínas por heces, agravada en muchas ocasiones por la lesión dérmica; en este caso la NP es de gran ayuda.

Enfermedad venoclusiva hepática

Es de aparición precoz, generalmente en las primeras tres semanas; no está asociada con la patología de base o el tipo de trasplante (autólogo o alogénico), pero sí con los fármacos empleados durante las dos fases del tratamiento. Cursa como un fallo hepático (hepatomegalia, ictericia, a veces encefalopatía), obligando a reducir el aporte calórico y a corregir de forma muy precisa el balance hidroelectrolítico, al coincidir una sobrecarga de fluidos con una depleción del volumen intravascular, edemas y ascitis. Algunos fármacos podrían tener un cierto efecto preventivo: ursodiol o defibrotida, pero aún debe confirmarse (14).

Infecciones

Pueden tener diversas causas aunque casi siempre relacionadas con la terapia: la severa neutropenia del tratamiento inmunosupresor o el daño de la mucosa intestinal, con un incremento de la permeabilidad a través de la barrera mucosa, que favorece la traslocación de bacterias, hongos y virus hacia el torrente sanguíneo (15).

En definitiva, nos enfrentamos a patologías y terapias que colocan al paciente en una situación de inmunodeficiencia severa, con múltiples complicaciones y con una incapacidad para hacer frente a requerimientos energéticos elevados que se resumen en la tabla I (6,16-18).

Tabla I. Requerimientos diarios en el TCPH

1. Proteínas: 1,5-2,5 g/kg. Aumenta si se usan corticoides y disminuyen si hay insuficiencia renal o hepática
2. Energía: 30-35 kcal/kg o un 130-150% del gasto energético basal. Aumento si surgen complicaciones
3. H. de carbono: 3-5 g/kg
4. Lípidos: 1-1,5 g/kg
5. Corregir los déficits de micronutrientes: vitaminas, Mg, Zn, etc.

ABORDAJE NUTRICIONAL DEL PACIENTE SOMETIDO A TCPH

—La vía oral es de elección siempre que sea posible, recomendando dietas hiperproteicas con alto aporte energético, baja tasa bacteriana y apoyo artificial si la ingesta es insuficiente. El momento de iniciar o de dar por termi-

nada la NP es uno de los aspectos más controvertidos, en la tabla II se resumen algunos puntos principales. Esta decisión vendrá condicionada por las características propias de cada caso (19), aunque algunos equipos la pautan de forma rutinaria el día 1 y lo mantienen durante 15-20 días, otros incluso ponen como límite máximo de inicio el día cero o lo hacen después del trasplante (3,5,17). En cualquier caso, el principal factor es la capacidad que tiene el enfermo de mantener una ingesta adecuada de alimentos y el análisis de algunos datos objetivos pueden apoyar esta opción terapéutica (20):

- Pérdida de peso (superior al 10% del inicial).
- Índice de masa corporal menor de 18,5 kg/m².
- Alimentación oral imposible o no llegar al 60-70% de los requerimientos durante tres días.

Tabla II. Claves en la intervención nutricional en el TMO

- El TMO siempre se acompaña de graves complicaciones que obligan a instaurar un soporte nutricional específico y en muchos casos de tipo artificial
- La morbimortalidad es superior en los trasplantes alógenos y cuando el tratamiento combina quimioterapia y radioterapia
- El peso corporal inferior al 85% del ideal indica peor pronóstico
- La vía oral es de elección, utilizando suplementos hiperproteicos y con baja carga bacteriana, pero si es insuficiente, la vía enteral y en último caso la NP, no pueden demorarse
- Realizar una evaluación nutricional previa al trasplante con una monitorización de parámetros objetivos (antropométricos y bioquímicos) y subjetivos (anorexia, saciedad, etc.); algunos diariamente
- Cuando surjan complicaciones, la reevaluación será inmediata.
- Se deben elaborar estrategias de prevención y actuación con protocolos consensuados a través de una participación interdisciplinar: Oncología, Hematología, Unidad de Nutrición, Farmacia, Enfermería, etc.

—En ocasiones el paciente llega con carencias importantes a la fase de acondicionamiento y por tanto el pronóstico empeorará después de la misma: pacientes con un peso inferior al 85% de su peso ideal, tienen una menor supervivencia en los primeros cinco meses que suceden al trasplante (6).

—Resulta imprescindible una valoración nutricional inicial, a partir de una anamnesis y examen clínico rigurosos, con parámetros antropométricos de sencilla determinación para seguir la evolución ponderal, bioquímicos (proteínas de vida media corta principalmente), así como el estado de hidratación, ya que el balance positivo de líquidos puede provocar interpretaciones erróneas. El balance nitrogenado es un buen método, aunque puede ser inexacto si el paciente presenta vómitos, diarreas o la recogida y cuantificación de la orina no es precisa. Esta valoración debe repetirse de forma inmediata cuando surgen complicaciones, ya que la situación del paciente puede cambiar drásticamente con un aumento del catabolismo proteico y un peor metabolismo de la glucosa. Se

podrá incrementar el aporte proteico hasta 1,8 g/kg/día con una relación de calorías no proteicas por gramo de nitrógeno de 80-100 (3).

—Los datos que aporta la valoración global subjetiva generada por el paciente: anorexia, náuseas, astenia, etc. también deben ser tenidos en cuenta, ya que tiene una repercusión en el ánimo del enfermo e inciden directamente en su predisposición a colaborar con el equipo que le trata.

—Cuando se decide suspender la NP, es conveniente establecer una reducción progresiva a la vez que se instaura la vía oral; cuando el paciente tolere adecuadamente y sobre todo, cuando pueda cubrir al menos el 50% de las necesidades energéticas diarias, la retirada será total. Otro factor a tener en cuenta es la tasa de neutrófilos que deberá alcanzar una cifra de al menos 500 células/mm³. En todo caso la vigilancia del estado nutricional debe mantenerse de forma rigurosa y la colaboración de diversos especialistas de la salud se hace imprescindible.

MONITORIZACIÓN DE LA NP EN EL TCPH

1. Los *hidratos de carbono* son la principal fuente de energía, el más apropiado es la glucosa en cantidades de 3-5 g/kg/día. Como ya hemos mencionado, estos pacientes presentan con frecuencia intolerancia a la glucosa; este contratiempo puede solventarse utilizando insulina y equilibrando el aporte con lípidos, lo que permitirá reducir los glúcidos (3,6). En estas situaciones, la sustitución de la glucosa por otro carbohidrato no aporta ningún beneficio.

2. *Lípidos*: las alteraciones en el metabolismo de los lípidos inciden más en pacientes con terapias de larga duración, por ejemplo al prescribir ciclosporina para evitar el rechazo crónico. Su inclusión en la nutrición supone un aporte del 30-40% de la energía de origen no proteico tanto en el adulto como en el niño (21); el aporte habitual es de 1-1,5 g/kg/día. Recientes estudios demuestran que el uso de los triglicéridos de cadena larga (LCT) no son un factor de riesgo para contraer infecciones, como se venía diciendo hasta entonces (22). La utilización de mezclas de triglicéridos de cadena media (MCT) y larga es un aspecto controvertido; con las emulsiones de LCT algunos autores observan una reducción en el tiempo con fiebre y antibióticos (23), otros en cambio, utilizando LCT + MCT aprecian una menor incidencia en las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas (24). El tratamiento inmunosupresor provoca con cierta frecuencia una hipertrigliceridemia que sólo obliga a la restricción de lípidos cuando supera los 400 mg/dl (6) o en colestasis severas, no hay que olvidar que la NP se asocia a complicaciones hepatobiliares en el TCPH (25).

3. *Proteínas*: aunque en el momento del diagnóstico algunos enfermos ya tienen una desnutrición más o menos importante, en la fase posterior al trasplante se

observa un catabolismo proteico que puede ser provocado por el empleo de corticoides, infecciones, dificultad de nutrirse y diarreas. Algunos autores observan que la utilización de aminoácidos ramificados en proporciones elevadas (soluciones al 45%) mejoran el metabolismo proteico y los indicadores de recuperación del enfermo, aunque serán necesarios más estudios para corroborarlo (23,26). El manejo debe ser extremadamente cauto; intentar revertir un balance nitrogenado negativo en estos pacientes incrementando el aporte de nitrógeno puede contribuir a elevar la urea y a complicar la función renal. Los aportes expresados en gramos de aminoácidos por kg y día son de 2-2,5 en el lactante, 1,5-2 en el niño y 1-1,5 en el adolescente y en la persona adulta (27).

4. *L-glutamina*: en condiciones normales es el aminoácido más abundante de nuestro cuerpo (28). Se tipifica como “no esencial” hasta que se produce un catabolismo intracelular y su concentración cae por debajo del 50%, entonces su déficit provoca problemas. Su capacidad para aceptar y donar nitrógeno le hace ser su mejor transportador entre tejidos y es uno de los tres aminoácidos que participan en la síntesis de glutatión, que es considerado como un antioxidante intracelular y un protector de la función hepática (29,30).

Para las células del epitelio intestinal es el principal combustible y por eso su reposición en las mucositis iatrogénicas del TCPH puede ser muy beneficiosa (31,32).

Algunos estudios *in vitro* alertan del peligro de su uso al considerar que facilitaría el crecimiento del tumor por ser un sustrato metabólico en células de replicación rápida (33,34), esto no ha podido demostrarse en humanos, en los que sí parece que las NP enriquecidas con glutamina tienen efectos beneficiosos sobre la mucositis, el conteo de linfocitos, la infección, la estancia hospitalaria y los días con NP (35-38).

Varios autores añaden a sus posibles efectos terapéuticos sobre el epitelio intestinal, una cooperación con los citostáticos en su lucha contra el tumor, haciendo que su acción sea más específica (39-41) y disminuyendo los efectos secundarios de la oxidación causada por la radioterapia (42). Las dosis recomendadas tienen un rango entre 10-40 g al día (43).

A pesar de todo lo dicho existen varios aspectos en los que se debate: el efecto sobre las recaídas en tumores sólidos o hematológicos, el momento de la administración y la dosis (44), la administración oral (5,45,46), la pauta en los niños (47) e incluso se plantean dudas sobre su eficacia o enfatizan sobre la importancia de la presión comercial para su implantación (48,49).

5. *Micronutrientes: oligoelementos y vitaminas*: estas últimas pueden llegar a ser deficitarias por la escasa ingesta de alimentos y la malabsorción, tanto las hidrosolubles como las liposolubles. El uso de ciclosporina y radioterapia incrementa las necesidades de vitaminas antioxidantes como el tocoferol y betacarotenos (50).

Los déficits de zinc se correlacionan con un aumento de la mortalidad por lo que deberán corregirse y el empleo de algunos citostáticos como la ciclosporina repercuten negativamente en las tasa de magnesio.

La inclusión de antioxidantes para disminuir el efecto tóxico de los radicales libres de los citostáticos es discutida, existe la sospecha que podrían disminuir también su efecto terapéutico, serán necesarios estudios a largo plazo, valorando incluso su interacción con otras sustancias como la glutamina (51).

¿QUÉ PODEMOS ESPERAR EN UN FUTURO PRÓXIMO?

Posiblemente las nuevas terapias, cada vez más eficaces y menos agresivas o las nuevas técnicas oncológicas modifiquen las pautas hoy establecidas (52). El soporte nutricional se hará más específico dependiendo del tipo de trasplante (allogénico o autólogo) o de la causa desencadenante; se tenderá al diseño de fórmulas nutritivas que sean capaces de modular y ayudar al sistema inmunológico de forma individualizada (53).

En el contexto de la inmunonutrición, la dieta enteral adquirirá un papel muy importante en la lucha del huésped frente a la infección, especialmente si se cimentan los resultados obtenidos con los probióticos, microorganismos vivos que tienen afinidad por el enterocito, desplazando a los gérmenes infectantes (54).

Sin embargo, los rápidos avances en el campo de la genética, aportarán datos muy valiosos en muchos aspectos como la clonación de diferentes isoformas de las glutaminasas y su especificidad por uno u otro tumor (55,56), lo que permitirá elegir de forma mucho más específica las indicaciones de la glutamina. Es posible que se puedan identificar los genes que facilitan la penetración de este aminoácido en la mitocondria de la célula tumoral y la interacción de proteínas con las glutaminasas de estas células (41). Probablemente otros aminoácidos jueguen un importante papel en el trofismo intestinal y adquieran un papel relevante: glutamato, aspartato, ornitina, arginina, glicina, cisteína, taurina (57-59).

Los datos con los que hoy se cuenta, sugieren que si bien el intestino juega un papel primordial en el metabolismo proteico, no es menos importante el rol que tiene dentro de un contexto multiorgánico en el que participa el hígado, riñón, etc. Los estudios para conocer mejor esta cooperación esplácnica con otros tejidos periféricos pueden repercutir directamente en los soportes nutricionales (60).

En los próximos años, los centros hospitalarios contarán con equipos interdisciplinarios integrados por médicos, farmacéuticos, personal de enfermería, etc., con un denominador común: poseer la capacidad, conocimientos e interés por la aplicación de la nutrición artificial como una terapia (61).

NUTRICIÓN PARENTERAL EN PACIENTE PEDIÁTRICO

En la edad pediátrica la madurez fisiológica, psíquica y cronológica no siempre progresan al unísono y por ello, taxativamente se impone la prudencia al elegir una opción terapéutica entre varias alternativas; por ejemplo, un pequeño con mucositis e intestino funcionando, a pesar de todo puede no ser candidato a una alimentación enteral con sonda: por la intolerancia que esta plantea, el rechazo de la imagen corporal a ese elemento extraño, etc. (62). Es necesario hacer unas breves reflexiones:

—Los niños presentan una mayor vulnerabilidad a todos los problemas que la enfermedad y el TCPH les puedan causar, en parte porque suelen ser tumores de evolución rápida y con terapias muy agresivas, porque su organismo es inestable y su madurez psicológica muy frágil. Tienen mayores necesidades de nutrientes que el adulto debido al crecimiento, desarrollan malabsorción con más frecuencia y gravedad; también aumenta el riesgo de padecer una infección oportunista y la disfunción hepática precoz que aparece en la mitad de los niños con NP añade un nuevo factor de complicación (63).

—Ante este incremento en las demandas energéticas, el niño muestra un equilibrio nutricional inestable agravado por el déficit de minerales, oligoelementos y alteraciones hidroelectrolíticas severas (64,65).

Si el soporte nutricional del TCPH es ya de por sí complicado, lo es más aún en estos pequeños por las razones antes dadas y también por la gran variabilidad de protocolos que existen en los hospitales españoles, lo que demanda una actuación consensuada (66).

EL FARMACÉUTICO EN LA NP DEL TCPH

El farmacéutico en la Unidad de Nutrición tiene entre sus responsabilidades la contribución en el uso racional de esta especialidad terapéutica para una optimización del tratamiento. Sus aportaciones pueden ir encaminadas en varias líneas de trabajo:

1. Su participación en la Comisión Hospitalaria de Nutrición de carácter *multidisciplinar* resulta muy eficaz cuando se implica de forma activa en la elaboración, seguimiento e implementación de protocolos de profilaxis y de tratamiento de la desnutrición de estos pacientes (67,68).

2. Sus conocimientos de farmacocinética, farmacodinamia, interacciones, etc., le permiten colaborar dentro de un *equipo interdisciplinar* (61) en la toma de decisiones, especialmente en aquellas situaciones que son complicadas de resolver desde el punto de vista clínico o ético (69,70).

3. Mantener un diálogo fluido y habitual con el clínico, interpretando la orden médica e informándole de aquellas circunstancias que puedan dar lugar a situaciones comprometidas: precipitados, rotura de la emulsión, posibles

errores en la petición, excesos de osmolaridad, incompatibilidades, etc. (71,72).

4. El farmacéutico puede hacer partícipes de la grave situación de estos pacientes, al personal del Área de NP, para fomentar su espíritu de colaboración, que no de rechazo, en situaciones imprevistas que provocan peticiones fuera de hora o contratiempos en guardias y fines de semana; compartir los razonamientos y justificaciones de los protocolos o de las decisiones de la Comisión se hace imprescindible en estos casos.

5. Aunque el farmacéutico no tome contacto directo con el paciente, que sí puede hacerlo a través del clínico, puede participar en todas aquellas iniciativas que contribuyan a conseguir un resultado final óptimo y a mejorar la calidad de vida durante el mismo. Apoyar los trabajos

de investigación conjunta, mantener la calidad en la atención farmacéutica al paciente no hospitalizado (73), intervenir en foros de debate incluso a través de la red, cada vez más utilizada por pacientes y familiares (74,75), son parte de una labor que exige un esfuerzo personal, pero que es eficaz y muy agradecida por estos enfermos.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido revisado por la Dra. Pilar Gómez Enterría, jefe de sección del Servicio de Endocrinología del Hospital Central de Asturias, responsable de la Unidad de Nutrición y presidenta de la Comisión de Nutrición.

Bibliografía

1. Anónimo. Aumentan los trasplantes de médula ósea. <http://profesional.medicinatv.com/reportajes/muestra.asp?id=1056>. [Consulta 11/03/03].
2. Antoine C, Müller S, Cant A, Cavazzana-Calvo M, Veys P, Vossen J, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the european experience 1968-99. *The Lancet* 2003; 361: 553-60.
3. Ordóñez FJ, Jiménez FJ, Delgado JA. Nutrición parenteral en pacientes hematológicos sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). *Nutr Hosp* 2000; 15 (Supl. 1): 114-20.
4. Tsann-Long H, Chien-Ling CH, Po-Nan W. Parenteral nutrition support after bone marrow transplantation: comparison of total and partial parenteral nutrition during the early posttransplantation period. *Nutrition* 2001; 17: 773-5.
5. Muscaritoli M. Bone Marrow Transplantation. 22ND ESPEN Congress. Madrid 2000: 55-9.
6. De Cos AI, Gómez C, Castillo R, De Paz R. Soporte nutricional en el trasplante de médula ósea. En García de Lorenzo A, Culebras JM y González J. eds. Tratamiento nutricional: de la investigación a la gestión. Madrid. Aula Médica 2002. p. 307-19.
7. Blijlevens NM, Donnelly JP, De Pauw BE. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 1269-78.
8. Rapoport AP, Miller Watelet LF, Linder T, Eberly S, Raubertas RF, Lipp J, et al. Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplant. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2446-53.
9. Hwang TL, Chiang CL, Wang PN. Parenteral nutrition after bone marrow transplantation comparison of total and partial parenteral nutrition during the posttransplantation period. *Nutrition* 2001; 17: 773-5.
10. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2201-5.
11. Alonso P, Basté MA, Creus M, Del Pino B, Gómez C, Gómez A, et al. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente oncohematológico. *Farmacia Hosp*. 2001; 25: 139-49.
12. Amin P, Shah S, Walker D, Page SR. Adverse metabolic and cardiovascular risk following treatment acute lymphoblastic leukaemia in childhood; two case reports literature review. *Diabet Med* 2001; 18: 849-53.
13. Aumente MD. Trasplantes. En Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde E, eds. Farmacia Hospitalaria. SCM (Doyma); 2002. p. 1563-600.
14. Pegram AA, Kennedy LD. Prevention and treatment of veno-occlusive disease. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 935-42.
15. Barber AE, Jones WG, Minei JP, Fahey TJ, Moldawer LL, Rayburn JL, et al. Glutamine or fiber Supplementation of a defined formula diet: impact on bacterial translocation, tissue composition, and response to endotoxin. *J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14: 335-43.
16. Mesejo A, Solano C, Plaza V, García Conde J. Soporte nutricional en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. En: Gómez C y Sastre A, eds. Soporte nutricional en el paciente oncológico. Madrid. You & Us S.A.; 2002. p. 189-201.
17. Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Iori AP, Fanelli FR. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 183-90.
18. Forchielli ML, Azzi N, Cadranel S, Paolucci G. Total parenteral nutrition in bone marrow transplant: what appropriate energy level? *Oncology* 2003; 64: 7-13.
19. Raynard B, Nitenberg G, Gory-Delabaere G, Bourhis JH, Bachmann P, Bensadoun RJ, et al. Standards, options and recommendations for nutritional support in bone marrow transplant patients. *Bull Cancer* 2002; 89: 381-98.
20. Iestra JA, Fibbe WE, Zwinderman AH, Romijn JA, Kromhout D. Parenteral nutrition following intensive cytotoxic therapy: an exploratory study on the need for parenteral nutrition after various treatment approaches for haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 933-9.
21. Pedrón C, Martínez C. Indicaciones y técnicas de soporte nutricional. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 260-6.
22. Lenssen P, Bruemmer BA, Bowden RA, Gooley T, Aker SN, Mattson D. Intravenous lipid dose and incidence of bacteremia and fungemia in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 927-33.
23. Demirer S, Aydintug S, Ustun C, Turkmen E, Tuzun A, Simsek S, et al. Comparison of the efficacy of medium chain triglycerides with long chain triglycerides in total parenteral nutrition in patients with hematologic malignancies undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Clin Nutr* 2000; 19: 253-8.
24. Jiménez FJ, Ortiz C, García JL, Garnacho J, Rodríguez JM, Espigado I. Estudio prospectivo comparativo de diferentes soluciones de aminoácidos y lípidos, en la nutrición parenteral de pacientes sometidos a trasplante de médula ósea. *Nutr Hosp* 1999; 14: 57-66.
25. ASPEN. Board of directors. Cancer: hematopoietic cell transplantation. *J Parent Enteral Nutr* 2002; 26 (Supl.): 83 SA-85SA.
26. Jiménez FJ, Ortiz C, Garnacho J, Parody R, Espigado I. Empleo de aminoácidos de cadena ramificada en enfermos sometidos a trasplante de médula ósea (TMO). *Nutr Hosp* 1991; 6: 35.

27. Hernández M, Pedrón C. Consideraciones especiales en el paciente pediátrico. En Gómez C y Sastre A, eds. Soporte nutricional en el paciente oncológico. Madrid: You & Us S.A., 2002. p. 177-87.
28. Medina MA. Glutamine and cancer. *J Nutr* 2001; 131 (Supl. 9): 2539-42.
29. Hong RW, Rounds JD, Helton WS, Robinson MK, Wilmore DW. Glutamine preserves liver glutathione after lethal hepatic injury. *Ann Surg* 1992; 215: 114-9.
30. Brown SA, Goringe A, Fegan C, Davies SV, Giddings, Whittaker JA. Parenteral glutamine protects hepatic function during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 281-4.
31. Chow A, Zhang R. Glutamine reduces heat shock-induced cell death in rat intestinal epithelial cells. *J Nutr* 1998; 128: 1296-301.
32. Messing B, Dutra SL, Thuillier F, Darmaun D, Desjeux JF. Whole-body protein metabolism assessed by leucine and glutamine kinetics in adult patients with active celiac disease. *Metabolism* 1998; 47: 1429-33.
33. Ollenschlager G, Simmel A, Roth E. Availability of glutamine from peptides and acetylglutamine for human tumor-cell cultures. *Metabolism* 1989; 38: S40-S42.
34. Smith RJ. Glutamine metabolism and its physiologic importance. *J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14 (Supl. 4): 40S-44S.
35. Coghlin-Dickson TM, Wong RM, Offrin RS, Shizuru JA, Johnston LJ, Hu WW, et al. Effect of oral glutamine Supplementation during bone marrow transplantation. *J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24: 61-6.
36. Schloerb PR, Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: a randomized, double-blind study. *J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23: 117-22.
37. Ziegler TR, Young LS, Benfel K, Scheltinga M, Hortos K, Bye R, et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine Supplemented parenteral nutrition following bone marrow transplantation: a randomized, double-blind, controlled study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 821-8.
38. Murray SM, Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD002920.
39. Cao Y, Kennedy R, Klimberg VS. Glutamine protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Surg Res* 1999; 85: 178-82.
40. Decker-Baumann C, Buhl K, Frohmüller S, von Herbay A, Dueck M, Schlag PM. Reduction of chemotherapy-induced side-effects by parenteral glutamine Supplementation in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35: 202-7.
41. Muscaritoli M, Franchi F, Rossi F, Laviano A, Griego G, Cascino A. Glutamine enhances chemosensitivity of tumour cell lines in vitro. *Clin Nutr* 2000; 19 (Supl. 1): 9.
42. Miller AL. Therapeutic considerations of L-glutamine: a review of the literature. *Altern Med Rev* 1999; 4: 239-48.
43. Anónimo. L-Glutamine. *Altern Med Rev* 2001; 6: 406-10.
44. Decker GM. Glutamine: indicated in cancer care? *Clin J Oncol Nurse* 2002; 6: 112-5.
45. Savy GK. Glutamine Supplementation. Heal the gut, help the patient. *J Infus Nurs* 2002; 25: 65-9.
46. Cockerham MB, Weinberger BB, Lerchie SB. Oral glutamine for the prevention of oral mucositis associated with high-dose paclitaxel and melphalan for autologous bone marrow transplantation. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 300-3.
47. Köhler H, Klowik M, Brand O, Göbel U, Schrotten H. Influence of glutamine and glycyl-glutamine on in vitro lymphocyte proliferation in children with solid tumors. *Support Care Cancer* 2001; 9: 261-6.
48. Buchman AL. Glutamine: commercially essential or conditionally essential? A critical appraisal of the human data. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 25-32.
49. Castillo R, De Cos A, Gómez C, Mateos R, Iglesias C, Díaz J, et al. Eficacia de la suplementación con glutamina en nutrición parenteral de pacientes sometidos a TMO. *Nutr Hosp* 2002; 17 (Supl. 3): 28.
50. Zamarrón I, García L, Vila T, Sanz L, Barreales P, Sastre A. Disminución de antioxidantes en TMO. Estudio de 25 casos. *Nutr Hosp* 1991; 6 (Supl. 1): 47.
51. Ziegler TR. Glutamine Supplementation in bone marrow transplantation. *Br J Nutr* 2002; 87 (Supl. 1): S9-S15.
52. Lucendo AJ, Polo L. Administración de quimioterapia intravenosa en el paciente oncológico. *Enferm Clin* 2003; 13: 66-72.
53. Culebras-Fernández JM, de Paz-Arias R, Jorquera-Plaza F, García de Lorenzo A. Nutrición en el paciente quirúrgico: inmunonutrición. *Nutr Hosp* 2001; 16: 67-77.
54. O'Sullivan GC. Probiotics. *Br J Surg* 2001; 88: 161-2.
55. Elgadi KM, Meguid RA, Qian M, Souba WW, Abcouwer SF. Cloning and analysis of unique human glutaminase isoforms generated by tissue-specific alternative splicing. *Physiol Genomics* 1999; 1: 51-62.
56. Gómez-Fabre PM, Aledo JC, Del Castillo-Olivares A, Alonso FJ, Núñez de Castro I, Campos JA, et al. Molecular cloning, sequencing and expression studies of the human breast cancer cell glutaminase. *Biochem J* 2000; 345: 365-75.
57. Wu G. Intestinal mucosal amino acid catabolism. *J Nutr* 1998; 128: 1249-52.
58. Fleming SE, Zambell KL, Fitch MD. Glucose and glutamine provide similar proportions of energy to mucosal cells of rat small intestine. *Am J Physiol* 1997; 273: 968-78.
59. Grimm H, Kraus A. Immunonutrition-Supplementary amino acids and fatty acids ameliorate immune deficiency in critically ill patients. *Langenbecks Arch Surg* 2001; 386: 369-76.
60. Mariotti F, Huneau JF, Mahé S, Tomé D. Protein metabolism and the gut. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 45-50.
61. Villalobos JL (Editorial técnico). Nutrición clínica artificial: el equipo interdisciplinario. Reflexión desde la Farmacia Hospitalaria. *Farmacia Hosp* 2002; 26: 366-80.
62. Gibbons K, Cyr N, Christensen ML, Helms RA. Techniques for pediatric enteral and parenteral nutrition. En: The ASPEN nutrition support practice manual 1998: p. 25-5-25-10.
63. Moreno JM, Gomis P, Galiano MJ, Valero MA, Serrano O, León M. Complicaciones hepáticas asociadas a nutrición parenteral de corta duración en niños. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 22-6.
64. Papadopoulou A. Nutritional considerations in children undergoing bone marrow transplantation. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 863-71.
65. Isariyavuth V, Suthutvoravut U, Chatvuttinun S, Chantraruksa V, Kasemsup R, Krasaesub S, et al. Nutritional support in pediatric patients undergoing bone marrow transplantation. *J Med Assoc Thai* 2002; 85 (Supl. 4): 1191-8.
66. Gomis P, Fernández-Shaw C, Moreno JM. Encuesta sobre protocolos de elaboración de nutrición parenteral pediátrica y revisión de la idoneidad de sus componentes. *Farmacia Hosp* 2002; 26: 163-70.
67. Moreno JM, Fernández-Shaw C, Muñoz MJ, Gomis P. Encuesta sobre la variabilidad en la elaboración de la nutrición parenteral en pediatría. *Nutr Hosp* 2002; 17: 251-255.
68. Herrero A, Jiménez E. Protocolos terapéuticos y estudios de utilización de medicamentos. Implicación del farmacéutico de hospital. *Rev Calidad Asistencial* 1998; 13: 153-6.
69. Barroso C. Farmacia pediátrica: una dedicación específica. *El farmacéutico* 1998; 96: 8-10.
70. MacFie J. Ethical and legal considerations in the provision of nutritional support to the perioperative patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 23-9.
71. Del Hoyo L, Serrano D, Gomis P, Herreros A. Compatibilidad de fármacos con nutrición parenteral. *Farmacia Hosp* 2000; 24: 332-44.
72. Otero MJ (Editorial técnico). Prevención de medicación y cultura de seguridad (Editorial Técnico). *Farm Hosp* 2000; 24: 271-3.
73. Svahn BM, Remberger M, Myrbäck KE, Holmberg K, Eriksson B, Hentschke P, et al. Home care during the pancytopenic phase after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is advantageous compared with hospital care. *Blood* 2002; 100: 4317-24.
74. Bone Marrow and stem cell transplants. <<http://www.lymphomainfo.net>> [Consulta 30-IV-2003].
75. National Cancer Institute. University of Pennsylvania. Health professionals: Nutrition <<http://www.oncolink.com>>. [Consulta 6-IV-2003].