



**Universidad
Norbert Wiener**

**UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**REVISIÓN CRÍTICA: EL EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN
CON GLUTAMINA-PROBIÓTICOS EN LA PERMEABILIDAD
INTESTINAL DE PACIENTES QUIRÚRGICOS CON CÁNCER
GASTROINTESTINAL**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN NUTRICIÓN CLÍNICA CON MENCIÓN EN NUTRICIÓN
ONCOLÓGICA**

AUTOR

JESSICA ALEXANDRA LO TAYRACO

ASESOR

DRA. ANDREA LISBET BOHÓRQUEZ MEDINA

LIMA, 2021

APROBACIÓN EL ASESOR

ACTA DE SUSTENTACIÓN

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO.....	9
1.1 Tipo de investigación	9
1.2 Metodología	9
1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población- Situación Clínica)	11
1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta	12
1.5 Metodología de Búsqueda de Información.....	12
1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas.....	16
CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO	18
2.1 Artículo para revisión	18
2.2 Comentario Crítico	20
2.3 Importancia de los resultados.....	23
2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación.....	23
2.5 Respuesta a la pregunta	24
RECOMENDACIONES	24
ANEXOS	27

RESUMEN

La presente investigación secundaria titulada como revisión crítica: El efecto de la suplementación con glutamina o probióticos en la permeabilidad intestinal de pacientes quirúrgicos con cáncer gastrointestinal, tuvo como objetivo determinar el efecto de la suplementación con glutamina o probióticos en la permeabilidad intestinal de pacientes quirúrgicos con cáncer gastrointestinal. La pregunta clínica fue: ¿Cuál es el efecto de la suplementación con glutamina o probióticos en la permeabilidad intestinal de pacientes quirúrgicos con cáncer gastrointestinal? Se utilizó la metodología Nutrición Basada en Evidencia (NuBE). Se realizó una búsqueda de información en PUBMED, SCOPUS, SCIENCE DIRECT, donde se encontraron 47 artículos, de los cuales 5 fueron seleccionados para ser evaluados por la Herramienta de Lectura Crítica de CASPE, seleccionándose finalmente el Ensayo Clínico Aleatorizado titulado como “Addition of probiotics to glutamine therapy as intestinal barrier protection for severe surgical patients”, el cual tiene un nivel de evidencia A1 y Grado de Recomendación Fuerte, según la experiencia del investigador. El comentario crítico concluyó que la administración simultánea de probióticos y glutamina tiene

un efecto sinérgico y protector sobre la función de barrera intestinal y en la disminución de la permeabilidad intestinal.

Palabras clave: glutamina, probiótico, cirugía gastrointestinal, permeabilidad intestinal.

ABSTRACT

The present secondary research titled critical review: The effect of glutamine-probiotic supplementation on intestinal permeability of surgical patients with gastrointestinal cancer, aimed to determine the effect of glutamine or probiotic supplementation on intestinal patency of surgical patients with gastrointestinal cancer. The clinical question was: What is the effect of glutamine or probiotic supplementation on the intestinal patency of surgical patients with gastrointestinal cancer? An evidence-based nutrition (EBN) methodology was used. The search of information was performed in PUBMED, SCOPUS, SCIENCE DIRECT, and found 47 articles, being selected 5 that have been evaluated by the tool for critical reading CASPE, being finally selected the Randomized Clinical Trial entitled as "Addition of probiotics to glutamine therapy as intestinal barrier protection for severe surgical patients", which has an All evidence level and Strong Recommendation Grade, according to the investigator's expertise. The critical comment allowed concluding that the treatment of probiotics and glutamine has a protective synergic effect in the intestinal barrier function and in the decrease of intestinal permeability.

Key words: glutamine, probiotics, gastrointestinal surgery, intestinal permeability.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años, se vienen realizando diversos estudios en los cuales sugieren que la alteración de la microbiota intestinal es un factor fundamental para trastornos humanos como el síndrome metabólico, alergias alimentarias, complicaciones cardiovasculares, enfermedades hepáticas e incluso para el inicio del desarrollo del cáncer (1). El colon es la sección más colonizada del tracto digestivo y se ha estimado que contiene el 70% del microbioma humano (2). La microbiota intestinal es esencial para el mantenimiento de la homeostasis microbiana y la función de barrera epitelial, la regulación del metabolismo y la tolerancia inmunológica (1).

En condición de eubiosis, la barrera intestinal se encuentra compartimentando efectivamente con las bacterias del lumen, en la cual nos beneficiamos de la barrera intestinal reforzada, respuesta inmunológica específica y de memoria, y de la producción de moléculas beneficiosas sintetizadas por la microbiota intestinal (3). Sin embargo, en condición de disbiosis, la función de barrera de

unión estrecha es alterada, lo cual genera un aumento de la permeabilidad intestinal, produciendo la traslocación de microorganismos y moléculas que conllevan a la respuesta inflamatoria cuya intensidad depende del tipo y prevalencia de bacterias patogénicas (4). De esta manera, se desencadena la respuesta inmune, activándose los mediadores proinflamatorios como las citoquinas, interleuquina-6 y el factor de necrosis tumoral que dañan las células epiteliales y sus uniones (5). La inflamación relacionada con la disbiosis y la biosíntesis de químicos carcinógenos producidos por bacterias son posibles mecanismos por los cuales la microbiota tiene un papel en la carcinogénesis, debido a que alteran la flora colónica y crean un microambiente favorable para el desarrollo del tumor.

La composición de la microbiota intestinal en el paciente quirúrgico se encuentra en disbiosis por motivos inherentes al paciente, al procedimiento y por la propia microbiota. El equilibrio homeostático en la interacción huésped-microbioma puede ser fácilmente alterado por una lesión del huésped, lo que conlleva a cambios en la composición y función de las bacterias intestinales que predispone a la activación inmunitaria y al desarrollo de complicaciones sistémicas. Se ha evidenciado que pacientes con cáncer en el período preoperatorio presentan una alteración en la microbiota intestinal manifestado en el aumento de los microorganismos patógenos en la mucosa intestinal (6). Además, el estrés fisiológico producido por la lesión quirúrgica sobre el tracto gastrointestinal tiene la capacidad de modificar la cantidad y la función de la microbiota intestinal (7). Debido al trauma ocasionado, es posible que en el periodo post operatorio se puedan encontrar bacterias intestinales que se tornen más virulentas, lo cual puede provocar el desarrollo de complicaciones quirúrgicas (7). Asimismo, los tratamientos complementarios a la cirugía empleados durante la hospitalización del paciente, como el uso de antibióticos y narcóticos de amplio espectro, la restricción de la ingesta oral y el uso de mediaciones vasoactivas, tienen la capacidad de alterar la microbiota intestinal.

En este sentido, el uso de glutamina y probióticos es de gran importancia para la restauración de la permeabilidad intestinal. La suplementación con glutamina en pacientes quirúrgicos ha presentado una notable mejora en la función gastrointestinal y contribución a la disminución de la morbimortalidad (8). La

glutamina es un aminoácido que cumple un rol en la fisiología intestinal y en el manejo de múltiples enfermedades intestinales (8), promoviendo la proliferación de enterocitos, regulando las proteínas de unión estrecha, suprimiendo las vías de señalización proinflamatorias y protegiendo a las células frente a la apoptosis y estrés celular durante condiciones patológicas (9). De esta manera, la glutamina es fundamental para la disminución de la permeabilidad intestinal, en la estabilidad de la barrera intestinal y en la atenuación de la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes con intervención quirúrgica (10).

Por otro lado, la FAO/OMS define a los probióticos como organismos vivos, que cuando son ingeridos en la cantidad adecuada, proveen beneficios para la salud del huésped. Dentro de las bases fisiopatológicas de los probióticos, se encuentra la mejora de la disbiosis intestinal, el refuerzo de la barrera intestinal con la disminución de la permeabilidad intestinal, la modulación del sistema inmunológico, entre otros (9). Por último, los probióticos aumentan la secreción de la mucosidad que previene la adherencia y la colonización de las bacterias patógenas a lo largo de la pared intestinal y cierra dicha barrera intestinal por la disminución de la permeabilidad, lo cual previene la entrada de patógenos al torrente sanguíneo.

El objetivo del estudio fue realizar una revisión de la bibliografía especializada en estudios clínicos sobre el efecto de la suplementación con glutamina o probióticos sobre la permeabilidad intestinal de pacientes quirúrgicos con cáncer gastrointestinal; y realizar el comentario crítico del artículo de estudio clínico que se relacione. De esta manera, se ha proporcionado información fundamental para el abordaje nutricional en estos pacientes, contribuyendo con la comunidad científica clínica al facilitar los conocimientos para el tratamiento oportuno y evitar las complicaciones quirúrgicas. Finalmente, la recopilación de lo investigado es una contribución para futuras investigaciones.

CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

1.1 Tipo de investigación

Esta investigación es secundaria por el proceso de revisión de la literatura científica basado en principios metodológicos y empíricos para seleccionar estudios cuantitativos y/o cualitativos para abordar un problema existente y previamente abordado por una investigación primaria.

1.2 Metodología

La metodología de investigación se implementará en 5 etapas de Nutrición Basada en Evidencia (NuBE) para desarrollar la lectura crítica:

- a) **Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática:** Se estructuró y concretó la pregunta clínica relacionada con la estrategia de PS, donde (S) es el estado clínico con factores y consecuencias asociadas a una clase de pacientes (P) con una enfermedad específica. Asimismo, se realizó una búsqueda sistemática en la literatura científica de las palabras clave obtenidas de la pregunta clínica.

Para realizar búsquedas bibliográficas se utilizó Google Académico como buscador bibliográfico.

Luego, se realizó una búsqueda sistemática utilizando como bases de datos Science Direct, Scopus y Pubmed.

- b) **Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** Los criterios para la selección inicial de artículos se establecieron en función de la situación clínica específica.
- c) **Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** A través de la aplicación Herramienta de Lectura Crítica de CASPE, cada artículo científico preseleccionado es evaluado de acuerdo al tipo de investigación publicada.
- d) **Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:** Los artículos científicos evaluados por CASPE se clasificaron según el nivel de evidencia (tabla 1) y el grado de recomendación (tabla 2) de cada uno.

Tabla 1. Nivel de Evidencia para evaluación de los artículos científicos

Nivel de Evidencia	Categoría	Preguntas que debe contener obligatoriamente
A I	Ensayo clínico aleatorizado	Preguntas del 1 al 7
A II	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 7
B I	Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado	Preguntas del 1 al 3 y preguntas 6 y 7
B II	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 5
C I	Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado	Preguntas del 1 al 3 y pregunta 7
C II	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 4

Tabla 2. Grado de Recomendación para evaluación de los artículos científicos

Grado de Recomendación	Estudios evaluados
------------------------	--------------------

FUERTE	<p>Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas del 1 al 7</p> <p>Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente las preguntas 4 y 6</p>
DEBIL	<p>Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 1 al 6</p> <p>Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6</p>

e) **Aplicación, evaluación y actualización continua:** De acuerdo con el sistema de búsqueda de literatura científica y selección de un artículo para responder a la pregunta clínica, se desarrolló el comentario crítico según la experiencia profesional sustentada en las referencias existentes; para su implementación en la práctica clínica, su evaluación de seguimiento y actualizaciones continuas al menos cada dos años calendario.

1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)

Se determinó el tipo de paciente y su estado clínico para estructurar la pregunta clínica, descrita en la Tabla 3.

Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS

POBLACIÓN (Paciente)	Hombres y mujeres mayores de 18 años con intervención quirúrgica en cáncer gastrointestinal.
SITUACIÓN CLÍNICA	El efecto de la suplementación con glutamina o probióticos en la permeabilidad intestinal de pacientes quirúrgicos con cáncer gastrointestinal.
<p>La pregunta clínica es:</p> <p>- ¿Cuál es el efecto de la suplementación con glutamina o probióticos en la permeabilidad intestinal de pacientes quirúrgicos con cáncer gastrointestinal?</p>	

1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta

La pregunta clínica es viable, debido a que hoy en día el cáncer es una enfermedad prevalente, en la cual la intervención quirúrgica en estos pacientes forma parte del tratamiento terapéutico fundamental de la enfermedad. Asimismo, el abordaje nutricional en pacientes quirúrgicos con cáncer gastrointestinal es importante para disminuir la permeabilidad intestinal y por ende evitar complicaciones quirúrgicas. Por otro lado, es de interés nacional, ya que aún no se han establecido protocolos del uso o aplicación de la glutamina o probióticos como tratamiento nutricional en el manejo perioperatorio de pacientes oncológicos en los sistemas de salud del país.

La pregunta es pertinente debido a que se dispone de diversos estudios clínicos desarrollados a nivel internacional, lo cual genera una base bibliográfica completa sobre el tema. Se ha encontrado un número adecuado de estudios en el buscador Pubmed y ScienceDirect sobre el uso de probióticos en pacientes oncológicos con intervención quirúrgica (n=29), acerca del uso de glutamina (n=15) y en cuanto al uso de ambos como tratamiento (n=4). Asimismo, existe suficiente información acerca del uso de la glutamina y probióticos en pacientes quirúrgicos según las Guías de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) “ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery”.

1.5 Metodología de Búsqueda de Información

Para realizar la búsqueda bibliográfica se describen las palabras clave (tabla 4), las estrategias de búsqueda (tabla 5) y se procede a la búsqueda de artículos científicos sobre estudios clínicos que respondan la pregunta clínica, mediante el uso de herramientas de búsqueda bibliográfica como Google Académico.

Luego del hallazgo de los artículos científicos, se procedió a realizar la búsqueda sistemática de artículos a manera precisa y no repetitiva utilizando como bases de datos a Scopus, Science Direct y Pubmed.

Tabla 4. Elección de las palabras clave

PALABRAS CLAVE	INGLÉS	SIMILARES
Glutamina	Glutamine	L-glutamina, Alanil-Glutamina, L-Alanin-L-glutamina
Probiótico	Probiotics	-
Cirugía gastrointestinal	Gastrointestinal surgery, gastric surgery, intestinal surgery	Cirugía abdominal, cirugía gástrica, cirugía intestinal, cirugía colorectal
Permeabilidad intestinal	Intestinal permeability	Intestino permeable, disbiosis intestinal

Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos

Base de datos consultada	Fecha de la búsqueda	Estrategia para la búsqueda	N° artículos encontrados	N° artículos seleccionados
Pubmed	14/01/2022	Búsqueda bases de datos virtuales, Internet	22	3
Science direct	14/01/2022		25	2
Scopus	14/01/2022		1	1
TOTAL			47	6

Estrategia de búsqueda: glutamine AND gastrointestinal surgery AND intestinal permeability; probiotics AND gastrointestinal surgery AND intestinal permeability; glutamine OR probiotics AND gastrointestinal surgery AND intestinal permeability; glutamine AND gastric surgery AND intestinal permeability; probiotics AND gastric surgery AND intestinal permeability; glutamine OR probiotics AND gastric surgery AND intestinal permeability;

glutamine AND gastrointestinal surgery AND intestinal permeability; glutamine AND intestinal surgery AND intestinal permeability; probiotics AND intestinal surgery AND intestinal permeability; glutamine OR probiotics AND intestinal surgery AND intestinal permeability.

Una vez seleccionados los artículos científicos de las bases de datos descritos en la tabla 5, se procedió a desarrollar una ficha de recolección bibliográfica que contiene la información de cada artículo (tabla 6).

Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica

Autor (es)	Título del artículo	Revista (año, volumen, número)	Link	Idioma	Método
Wang B, et al	“Addition of probiotics to glutamine therapy as intestinal barrier protection for severe surgical patients”	Biomed Res. 2018	https://doi.org/10.4066/biomedresearch.29-16-2124	Inglés	Recolección de la web
Yao D, et al	“Perioperative Alanyl-Glutamine-Supplemented Parenteral Nutrition in Chronic Radiation Enteritis Patients With Surgical Intestinal	Nutr Clin Pract. 2016; 31(2)	https://doi.org/10.1177/0884533615591601	Inglés	Recolección de la web

	Obstruction: A Prospective, Randomized, Controlled Study”				
Liu D, et al	“Effects of Probiotics on Intestinal Mucosa Barrier in Patients With Colorectal Cancer after Operation: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials”	Medicine. 2016;95(15)	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27082589/	Inglés	Recolección de la web
Shu XL, et al	“Effects of Glutamine on Markers of Intestinal Inflammatory Response and Mucosal Permeability in Abdominal Surgery Patients: A Meta-Analysis”	Exp Ther Med. 2016;12(6)	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28105083/	Inglés	Recolección de la web
Gao Z, et al	“Probiotics Modify Human Intestinal	Mol Med Rep. 2015;12(4)	https://doi.org/10.389	Inglés	Recolección de la web

	Mucosa-Associated Microbiota in Patients With Colorectal Cancer”		2/mmr.2015.4124		
Pitsillides L, et al	“The Effect of Perioperative Administration of Probiotics on Colorectal Cancer Surgery Outcomes”	Nutrients. 2021;13(5)	https://doi.org/10.3390/nu13051451	Inglés	Recolección de la web

1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

De los artículos seleccionados (tabla 6), se evaluó la calidad de la literatura mediante la lista de verificación del “Critical Appraisal Skills Programme España” (CASPe) (tabla 7).

Tabla 7. Análisis de los artículos mediante la lista de chequeo CASPE

Título del artículo	Tipo de investigación metodológica	Lista de chequeo empleada	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
“Addition of probiotics to glutamine therapy as intestinal barrier protection for severe surgical patients”	Estudio clínico aleatorizado	CASPE	AI	Fuerte
“Perioperative Alanyl-Glutamine-Supplemented	Estudio clínico aleatorizado	CASPE	AI	Fuerte

Parenteral Nutrition in Chronic Radiation Enteritis Patients With Surgical Intestinal Obstruction: A Prospective, Randomized, Controlled Study”				
“Effects of Probiotics on Intestinal Mucosa Barrier in Patients With Colorectal Cancer after Operation: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials”	Metanálisis	CASPE	All	Fuerte
“Effects of Glutamine on Markers of Intestinal Inflammatory Response and Mucosal Permeability in Abdominal Surgery Patients: A Meta-Analysis”	Metanálisis	CASPE	All	Fuerte
“Probiotics Modify Human Intestinal Mucosa-Associated Microbiota in Patients with	Estudio clínico aleatorizado	CASPE	AI	Fuerte

Colorectal Cancer”				
“The Effect of Perioperative Administration of Probiotics on Colorectal Cancer Surgery Outcomes”	Revisión Sistemática	CASPE	All	Fuerte

CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

2.1 Artículo para revisión

- a) **Título:** El efecto de la suplementación con glutamina o probióticos en la permeabilidad intestinal de paciente quirúrgicos con cáncer gastrointestinal.
- b) **Revisor:** Licenciada Jessica Lo Tayraco
- c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú
- d) **Dirección para correspondencia:** jlotayraco@gmail.com
- e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

Wang B, Wang Y, Zhang Y, Chai H, Xuan X. Addition of probiotics to glutamine therapy as intestinal barrier protection for severe surgical patients. Biomed Res. 2018; S434-S437.

f) **Resumen del artículo original:**

Antecedentes

En general, los pacientes con enfermedades quirúrgicas graves tienen malnutrición, especialmente los pacientes ancianos con constitución débil, lo que daña la función de la barrera intestinal fácilmente, incluso lleva a Síndromes de Disfunción de Múltiples Órganos (MODS). Se ha confirmado que la glutamina tiene efecto protector de la función de la barrera intestinal. La gente le ha estado prestando mayor atención a la protección de probióticos para la barrera intestinal. Sin embargo, hay pocas investigaciones sobre la combinación de ellos en la protección de la barrera intestinal de los pacientes con enfermedades quirúrgicas graves, reduciendo la permeabilidad intestinal, mejorando la diversidad de la flora gastrointestinal, y la disminución de la endotoxina. Este estudio tiene como objetivo explorar los efectos protectores de una combinación de probióticos con glutamina sobre la función de barrera intestinal en pacientes sometidos a cirugía mayor.

Objetivo

Estudiar el efecto protector de la combinación de probióticos con glutamina (Gln) en la función de barrera intestinal de los pacientes quirúrgicos graves.

Metodología

Un total de 36 pacientes quirúrgicos con enfermedades gastrointestinales severas fueron divididos al azar en grupo de Nutrición Parenteral de rutina (PN), grupo de probióticos y grupo de combinación, que recibieron PN convencional, PN + probióticos y PN + probióticos +

Gln respectivamente. Luego, se midieron a todos los grupos la proporción de lactulosa y manitol (L/M), la concentración de endotoxina en suero, el nivel de *Lactobacillus*, y el número de bacterias gram negativas antes de la operación y al 3º, 8º día después de la operación.

Resultados

Al octavo día, la proporción de los niveles de lactulosa y manitol, así como la concentración de suero endotoxina en el grupo de los probióticos fueron mucho más bajos que los del grupo de PN ($P < 0.05$), pero mucho más alto que el grupo de combinación ($P < 0.05$). El nivel de *Lactobacillus* intestinal en el grupo de probióticos fue mucho más alto que la del grupo de PN ($P < 0.05$), pero más baja que la del grupo de combinación ($P < 0.05$). No hubo diferencias significativas en el número de bacterias gram negativas entre los tres grupos ($P > 0.05$).

Conclusiones

La adición de probióticos a la terapia de glutamina tiene un mejor efecto protector en la función de barrera intestinal.

2.2 Comentario Crítico

El artículo presenta como título “Addition of probiotics to glutamine therapy as intestinal barrier protection for severe surgical patients”, el cual está directamente relacionado con el objetivo del estudio. De acuerdo con la metodología planteada por el autor, menciona los géneros de bacterias *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* como probióticos utilizados en el tratamiento con una dosis de cuatro tabletas tres veces al día; sin embargo, no detallan la cepa de cada género y la cantidad contenida en cada tableta. Asimismo, expresan que se utilizaron 20 g Qd de glutamina sin definir previamente la abreviación Qd. El estudio “Perioperative Alanyl-Glutamine-Supplemented Parenteral Nutrition in Chronic Radiation Enteritis Patients With Surgical Intestinal Obstruction: A Prospective, Randomized, Controlled Study” de Yao et al., menciona que la dosis de glutamina parenteral recomendable por la

ASPEN es de 0.2-0.4 gramos por kilogramo de peso corporal al día. No obstante, utilizaron la dosis de 0.4 gramos por kilogramo de peso corporal al día, debido a que consideran que es una cantidad significativa para mejorar la condición inmunológica y la función de la mucosa de la barrera intestinal. Por otro lado, el estudio “Probiotics Modify Human Intestinal Mucosa-Associated Microbiota in Patients With Colorectal Cancer” de Gao et al., detalla que utilizaron encapsulados de probióticos que contienen las cepas *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus* y *Enterococcus faecalis* con no menos de 1.0×10^7 unidades formadoras de colonias (UFC) por gramo de células viables tres veces al día con una dosis diaria total de 6.0×10^7 UFC durante cinco días con la finalidad de mejorar la microflora intestinal y normalizar la disbiosis intestinal.

En cuanto a la medición del resultado, el ratio utilizada para evaluar la permeabilidad intestinal fue el lactulosa/manitol, el cual se asemeja al utilizado en el metaanálisis “Effects of Probiotics on Intestinal Mucosa Barrier in Patients With Colorectal Cancer after Operation: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials” de Liu et al. Dicho metaanálisis menciona la importancia del uso del ratio y explica que la lactulosa se puede absorber por las células y el manitol es hidrosoluble y puede absorberse a través de los microporos de la membrana epitelial. Por lo tanto, cuando la barrera de la mucosa intestinal es alterada, la mucosa intestinal se atrofia y aumenta el espacio de la conexión estrecha entre cada célula. La absorción de la lactulosa aumenta, pero la absorción del manitol por la vía celular no se ve alterada, por lo que la relación lactulosa/manitol aumenta. En el metaanálisis “Effects of Glutamine on Markers of Intestinal Inflammatory Response and Mucosal Permeability in Abdominal Surgery Patients: A Meta-Analysis” de Shu et al., establecen que evaluaron los efectos de glutamina sobre los marcadores de permeabilidad intestinal de la mucosa con los parámetros de relación lactulosa/manitol. De esta manera, fundamentaron que cuando se interrumpe la función de la barrera de la mucosa intestinal, la conexión entre las células se altera y aumenta el espacio intercelular, lo que conlleva a un aumento de la relación lactulosa/manitol.

Según los resultados obtenidos, mencionan que la ratio de lactulosa/manitol disminuye al octavo día después de la cirugía, lo cual indica que los probióticos contribuyen a mejorar la permeabilidad intestinal y disminuye la traslocación de endotoxinas. Además, la adición de glutamina al tratamiento con probióticos proporcionó energía a las células de las mucosas intestinales y mejoró la diversidad de la flora intestinal antes de la operación, al tercer y octavo día después de la operación. Asimismo, en el metaanálisis de Liu et al., mencionan que los pacientes que han sido operados de cáncer colorectal presentaron una ratio menor de lactulosa/manitol en el grupo experimental comparado al grupo control al séptimo y décimo día después de la cirugía, lo cual significó que la permeabilidad intestinal disminuyó significativamente en el grupo experimental que incluyen a los probióticos en el tratamiento en comparación con el grupo control que no recibió probióticos. También, se ha encontrado que, en el metaanálisis de Shu et al., la glutamina disminuyó significativamente la permeabilidad intestinal en pacientes luego de una cirugía abdominal reflejado en la disminución de la ratio lactulosa/manitol.

Por otra parte, la revisión “The Effect of Perioperative Administration of Probiotics on Colorectal Cancer Surgery Outcomes” de Pitsillides et al., presentó un estudio que utilizó la inmunohistoquímica y evaluó la función de la barrera de las proteínas de unión estrecha, midiendo los cambios en la distribución de dichas proteínas específicas y/o sus niveles de expresión. En este sentido, demostraron que los probióticos pueden estabilizar a las proteínas de unión estrecha como la claudina-1, JAM-1 y la ocludina, las cuales han demostrado ser más propensas a sufrir daños durante las manipulaciones quirúrgicas. Asimismo, la revisión presentó otro estudio que mide la zonulina a través de la prueba ELISA para determinar la presencia de la permeabilidad intestinal. De esta manera, se observó que el uso de los probióticos disminuyó la concentración sérica de zonulina en pacientes sometidos a una colectomía. Por otro lado, evaluaron el transporte de macromoléculas de la mucosa a la serosa midiendo el flujo transepitelial de peroxidasa del rábano (HRP) que resultó ser menor en el grupo de probióticos comparado al control, mientras que en cuanto a la resistencia

transepitelial media de la mucosa del colon (TER) fue mayor en el grupo de probióticos comparado al control.

Finalmente, se encontró que hubo una correlación directa entre la concentración sérica de zonulina post operatoria y la TER, así como con el HRP. De igual modo, se determinó que existe una correlación directa entre la concentración sérica de zonulina post operatoria y la relación lactulosa/manitol, por lo que dichas mediciones de resultados son válidas para determinar la presencia de la permeabilidad intestinal.

2.3 Importancia de los resultados

La importancia radica en que detallan el beneficio del efecto de la combinación del tratamiento de probióticos con glutamina. El tratamiento genera un efecto sinérgico al aumentar la cantidad de Lactobacillus, ralentizar el crecimiento bacterias gram negativos, mejorar la estructura de la flora intestinal y restaurar el daño de la barrera colónica. Además, tiene la efectividad para reducir la permeabilidad de la mucosa intestinal y el nivel de endotoxina intestinal, restaurar el daño mecánico de la barrera intestinal, reduciendo así la translocación de bacterias intestinales.

2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación

Según la experiencia profesional se ha visto conveniente desarrollar una categorización del nivel de evidencia y grado de recomendación, considerando como aspectos principales que el nivel de evidencia se vincule con las preguntas del 1 al 7 y el grado de recomendación se categorice como Fuerte o Débil.

El artículo seleccionado para el comentario crítico resultó con un nivel de evidencia alto como BI y un grado de recomendación Fuerte, por lo cual se eligió para evaluar adecuadamente cada una de las partes del artículo y relacionarlo con la respuesta que otorgaría a la pregunta clínica planteada inicialmente.

2.5 Respuesta a la pregunta

Según la pregunta clínica planteada ¿Cuál es el efecto de la suplementación con glutamina o probióticos en la permeabilidad intestinal de pacientes quirúrgicos con cáncer gastrointestinal?

El ensayo clínico aleatorizado seleccionado para responder la pregunta reporta que existen pruebas suficientes para determinar el efecto de la suplementación con glutamina o probióticos en la permeabilidad intestinal de pacientes quirúrgicos con cáncer gastrointestinal.

RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. La difusión de los resultados de la presente investigación.
2. La aplicación de la suplementación con glutamina o probióticos para disminuir la permeabilidad intestinal en pacientes quirúrgicos con cáncer gastrointestinal.
3. Demostrar que la intervención nutricional puede impactar en la clínica abordando el tratamiento de manera oportuna y evitando complicaciones quirúrgicas.

4. Implementar una guía sobre el manejo nutricional perioperatorio de los pacientes quirúrgicos con cáncer gastrointestinal en el cual se detalle la importancia del uso, la dosis y cepas recomendadas de la glutamina y probióticos.
5. El desarrollo de investigaciones primarias sobre este tema que permitan empoderar el campo de la nutrición profesional en nuestra práctica peruana y que se validen estos hallazgos, ya que ha habido muy pocas investigaciones clínicas relacionadas con el tema. Se sugiere realizar un Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA) con un tamaño de muestra más grande para confirmar los beneficios positivos del uso de los probióticos y/o glutamina. Se debe tener en cuenta la duración de la administración, la combinación de especies de probióticos en el régimen, la cantidad de probióticos y/o glutamina administrada y la ubicación de la intervención quirúrgica para deducir si los probióticos y/o glutamina reducen de manera eficiente las complicaciones posoperatorias y si debe integrarse en la práctica clínica.
6. El desarrollo de pruebas que permitan hacer un diagnóstico más preciso sobre la permeabilidad intestinal pre y post tratamiento para que se pueda hacer el seguimiento a los pacientes con la finalidad de realizar intervenciones individualizadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Dutta D, Lim SH. Bidirectional interaction between intestinal microbiome and cancer: opportunities for therapeutic interventions. *Biomark Res.* 2020;12(8):31.
- (2) Gao R, Wang Z, Li H, Cao Z, Gao Z, Chen H, et al. Gut microbiota dysbiosis signature is associated with the colorectal carcinogenesis sequence and improves the diagnosis of colorectal lesions. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020.

- (3) Ranjan R, Rani A, Metwally A, McGee HS, Perkins DL. Analysis of the microbiome: Advantages of whole genome shotgun versus 16S amplicon sequencing. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;469(4):967-77.
- (4) Nieuwdorp M, Gilijamse PW, Pai N, Kaplan LM. Role of the microbiome in energy regulation and metabolism. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1525-33.
- (5) Koppel N, Maini Rekdal V, Balskus EP. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota. *Science*. 2017; 356.
- (6) Hibberd AA, Lyra A, Ouwehand AC, Rolny P, Lindegren H, Cedgård L, et al. Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified by probiotic intervention. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4(1): e000145.
- (7) Krezalek MA, Skowron K, Guyton KL, Shakhsheer B, Hyoju S, Alverdy JC. The intestinal microbiome and surgical disease. *Curr Probl Surg*. 2016; 53(6): 257–293.
- (8) Kim MH, Kim H. The Roles of Glutamine in the Intestine and Its Implication in Intestinal Diseases. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):1051.
- (9) Fong W, Li Q, Yu J. Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. *Oncogene*. 2020; 39: 925–4943.
- (10) Quan ZF, Yang C, Li N, Li JS. Effect of Glutamine on Change in Early Postoperative Intestinal Permeability and Its Relation to Systemic Inflammatory Response. *World J Gastroenterol*. 2004; 10(13):1992-4.
- (11) Wang B, Wang Y, Zhang Y, Chai H, Xuan X. Addition of probiotics to glutamine therapy as intestinal barrier protection for severe surgical patients. *Biomed Res*. 2018; S434-S437.
- (12) Yao D, Zheng L, Wang J, Guo M, Yin J, Li Y. Perioperative Alanine-Glutamine-Supplemented Parenteral Nutrition in Chronic Radiation Enteritis Patients With Surgical Intestinal Obstruction: A Prospective, Randomized, Controlled Study. *Nutr Clin Pract*. 2016; 31(2):250-6.
- (13) Shu XL, Yu TT, Kang K, Zhao J. Effects of Glutamine on Markers of Intestinal Inflammatory Response and Mucosal Permeability in

- Abdominal Surgery Patients: A Meta-Analysis. *Exp Ther Med.* 2016;12(6):3499-3506.
- (14) Liu D, Jiang XY, Zhou LS, Song JH, Zhang X. Effects of Probiotics on Intestinal Mucosa Barrier in Patients With Colorectal Cancer after Operation: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine.* 2016;95(15): e3342.
- (15) Gao Z, Guo B, Gao R, Zhu Q, Wu W, Qin H. Probiotics Modify Human Intestinal Mucosa-Associated Microbiota in Patients With Colorectal Cancer. *Mol Med Rep.* 2015;12(4):6119-27.
- (16) Pitsillides L, Pellino G, Tekkis P, Kontovounisios C. The Effect of Perioperative Administration of Probiotics on Colorectal Cancer Surgery Outcomes. *Nutrients.* 2021 Apr 25;13(5):1451.

ANEXOS

1. Instrumento para la lectura crítica de ensayos clínicos

A/¿Son válidos los resultados del ensayo?

Preguntas "de eliminación"

<p>1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?</p> <p><i>Una pregunta debe definirse en términos de:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados. 	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
<p>2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?</p> <p><i>- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?</i></p>	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
<p>3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados? 	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO

Preguntas de detalle

4 ¿Se mantuvo el cegamiento a: <i>- Los pacientes.</i> <i>- Los clínicos.</i> <i>- El personal del estudio.</i>	<input type="checkbox"/> SÍ <input checked="" type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO
5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? <i>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO
6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	<input checked="" type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO

B/ ¿Cuáles son los resultados?

7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? <i>¿Qué desenlaces se midieron?</i> <i>¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?</i>	
8 ¿Cuál es la precisión de este efecto? <i>¿Cuáles son sus intervalos de confianza?</i>	

C/¿Pueden ayudarnos estos resultados?

<p>9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?</p> <p><i>¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?</p> <p><i>En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?</p> <p><i>Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO</p>

2. Instrumento para la lectura crítica de revisión sistemática y metaanálisis

A/ ¿Los resultados de la revisión son válidos?

Preguntas "de eliminación"

<p>1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?</p> <p><i>PISTA: Un tema debe ser definido en términos de</i></p> <ul style="list-style-type: none">- La población de estudio.- La intervención realizada.- Los resultados ("outcomes") considerados.	<p><input type="checkbox"/> SÍ</p> <p><input type="checkbox"/> NO SÉ</p> <p><input type="checkbox"/> NO</p>
<p>2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?</p> <p><i>PISTA: El mejor "tipo de estudio" es el que</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Se dirige a la pregunta objeto de la revisión.- Tiene un diseño apropiado para la pregunta.	<p><input type="checkbox"/> SÍ</p> <p><input type="checkbox"/> NO SÉ</p> <p><input type="checkbox"/> NO</p>

Preguntas detalladas

<p>3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?</p> <p><i>PISTA: Busca</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Qué bases de datos bibliográficas se han usado.- Seguimiento de las referencias.- Contacto personal con expertos.- Búsqueda de estudios no publicados.- Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés.	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?</p> <p><i>PISTA: Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar al resultado de los estudios ("No es oro todo lo que reluce" El Mercader de Venecia. Acto II)</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?</p> <p><i>PISTA: Considera si</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Los resultados de los estudios eran similares entre sí.- Los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados.- Están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados.	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>

B/ ¿Cuáles son los resultados?

6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?

PISTA: Considera

- Si tienes claro los resultados últimos de la revisión.
- ¿Cuáles son? (numéricamente, si es apropiado).
- ¿Cómo están expresados los resultados? (NNT, odds ratio, etc.).

7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?

PISTA:

Busca los intervalos de confianza de los estimadores.

C/¿Son los resultados aplicables en tu medio?

<p>8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?</p> <p><i>PISTA: Considera si</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área.- Tu medio parece ser muy diferente al del estudio.	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?</p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?</p> <p><i>Aunque no esté planteado explícitamente en la revisión, ¿qué opinas?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO</p>

3. Instrumento para la lectura crítica de una revisión

A/ ¿Los resultados de la revisión son válidos?

Preguntas "de eliminación"

<p>1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?</p> <p><i>PISTA: Un tema debe ser definido en términos de</i></p> <ul style="list-style-type: none">- La población de estudio.- La intervención realizada.- Los resultados ("outcomes") considerados.	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?</p> <p><i>PISTA: El mejor "tipo de estudio" es el que</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Se dirige a la pregunta objeto de la revisión.- Tiene un diseño apropiado para la pregunta.	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>

<p>3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?</p> <p><i>PISTA: Busca</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Qué bases de datos bibliográficas se han usado. - Seguimiento de las referencias. - Contacto personal con expertos. - Búsqueda de estudios no publicados. - Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés. 	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?</p> <p><i>PISTA: Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar al resultado de los estudios ("No es oro todo lo que reluce" El Mercader de Venecia. Acto II)</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?</p> <p><i>PISTA: Considera si</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Los resultados de los estudios eran similares entre sí. - Los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados. - Están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados. 	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>

B/ ¿Cuáles son los resultados?

6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?

PISTA: Considera

- Si tienes claro los resultados últimos de la revisión.
- ¿Cuáles son? (numéricamente, si es apropiado).
- ¿Cómo están expresados los resultados? (NNT, odds ratio, etc.).

7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?

PISTA:

Busca los intervalos de confianza de los estimadores.

C/¿Son los resultados aplicables en tu medio?

<p>8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?</p> <p><i>PISTA: Considera si</i></p> <ul style="list-style-type: none">- <i>Los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área.</i>- <i>Tu medio parece ser muy diferente al del estudio.</i>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?</p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?</p> <p><i>Aunque no esté planteado explícitamente en la revisión, ¿qué opinas?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO</p>