

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Evolución del gasto energético, microbiota intestinal y de los niveles en sangre de aminoácidos y acilcarnitinas en pacientes en programa de trasplante de precursores hematopoyéticos

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Marta Motilla de la Cámara

Directores

María Cristina Cuerda Compés
Rafael Bañares Cañizares

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

EVOLUCIÓN DEL GASTO ENERGÉTICO, MICROBIOTA INTESTINAL Y DE LOS NIVELES EN SANGRE DE AMINOÁCIDOS Y ACILCARNITINAS EN PACIENTES EN PROGRAMA DE TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Marta Motilla de la Cámara

DIRECTORES

María Cristina Cuerda Compés

Rafael Bañares Cañizares

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN
INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS



TESIS DOCTORAL

EVOLUCIÓN DEL GASTO ENERGÉTICO, MICROBIOTA INTESTINAL Y
DE LOS NIVELES EN SANGRE DE AMINOÁCIDOS Y ACILCARNITINAS
EN PACIENTES EN PROGRAMA DE TRASPLANTE DE PRECURSORES
HEMATOPOYÉTICOS

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

Marta Motilla de la Cámara

Directores

María Cristina Cuerda Compés

Rafael Bañares Cañizares

Madrid, 2024

A mi familia

Agradecimientos

A la tutora y directora de esta tesis la profesora María Cristina Cuerda Compés y al director de esta tesis el profesor Rafael Bañares Cañizares por toda su dedicación y por sus excelentes consejos que me han orientado en todo momento.

A todos los pacientes que han participado en el estudio. A todos aquellos donantes voluntarios y a sus asociaciones, mi reconocimiento.

A la Dra. Pilar García-Peris, mentora y ejemplo a seguir, por impulsarme para la realización de esta tesis y contagiarme el interés por la Nutrición.

A los miembros de la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid: Dr. Miguel Cambor, Dra. Clara Serrano, especialmente a la Dra. Irene Bretón por ser siempre un apoyo y fortalecer mi crecimiento personal y profesional. A Cristina Velasco por su acompañamiento durante la elaboración de esta tesis y su ayuda con el estudio estadístico. A la Dra Gara Feo y la Dra. Victoria Martínez por su ayuda. A Pilar Hoyuelos, secretaria de la Unidad. A Laura Frías, supervisora de enfermería y a todo el equipo de enfermería y auxiliares. Agradezco a todos su apoyo.

A las dietistas de la Unidad de Nutrición Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón: Ángela Morales y María Luisa Carrascal y en especial a Loredana Arhip por todo el esfuerzo y trabajo empleado en este estudio.

A todo el personal de la Unidad de Trasplante de Médula Ósea del Hospital Gregorio Marañón por su trabajo y dedicación a estos pacientes y por su colaboración e implicación en el estudio, en especial a la Dra. Mi Kwon, a la Dra. Nieves Dorado, a la Dra. Laura Solán, a la Dra. Rebeca Bailén, y a todo el personal de enfermería de la Unidad de trasplantes por su trabajo en la participación en este estudio.

A los miembros del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, en especial a la Jefa del Servicio la Dra. Olga González.

A José María Bellón, por su ayuda y orientación con el estudio estadístico de este trabajo.

A toda mi familia, en especial a mis padres.

A mi marido, Julio y a mis hijos, Julio, Alonso y Jorge.

**EVOLUCIÓN DEL GASTO ENERGÉTICO, MICROBIOTA
INTESTINAL Y DE LOS NIVELES EN SANGRE DE
AMINOÁCIDOS Y ACILCARNITINAS EN PACIENTES EN
PROGRAMA DE TRASPLANTE DE PRECURSORES
HEMATOPOYÉTICOS**

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

A continuación se recoge la relación de abreviaturas que aparecen en el texto. En ocasiones se ha mantenido la correspondiente abreviatura y definición en inglés debido a su mayor uso en el lenguaje científico.

AA: aminoácidos.

AGCC: ácidos grasos de cadena corta.

ALA: alanina.

ALM: *appendicular lean mass*.

ALMI: *appendicular lean mass index*.

ALO-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

ARG: arginina.

ATP: trifosfato de adenosina.

AUTO-TPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

CMO: componente mineral óseo

CIT: citrulina.

CsA: ciclosporina A.

CyPT: ciclofosfamida.

DEXA: *Dual-energy X-ray absorptiometry*.

DRI: *disease risk index*.

EICR: enfermedad de injerto contra receptor.

ETA: efecto termogénico de los alimentos.

EVOH: enfermedad venooclusiva hepática.

FFM: *free fat mass*.

FFMI: *free fat mass index*.

FISABIO: Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de Valencia.

FM: *fat mass*.

FMI: *fat mass index*.

GAF: gasto energético por actividad física.

G-CSF: factor estimulantes de colonias de granulocitos.

GEB: gasto energético basal.

GER: gasto energético en reposo.

GER_CI: gasto energético en reposo medido mediante calorimetría indirecta.

GET: gasto energético total.

GLY: glicina.

GMB: gasto metabólico basal.

HC: hidratos de carbono.

HCT-CI: *hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index*.

HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

HLA: antígeno leucocitario humano.

IMC: índice de masa corporal.

KTR: kilocalorías totales recibidas.

LEU: leucina.

LH: linfoma de Hodgkin.

LIP: lípidos.

LLA: leucemia linfoblástica aguda.

LLC: leucemia linfática crónica.

LM: *lean mass*.

LMA: leucemia mieloide aguda.

LnH: linfoma no Hodgkin.

MAC: *myeloblative conditioning*.

MET: metionina.

MM: mieloma múltiple.

MMF: micofenolato de mofetilo.

NPT: nutrición por vía parenteral.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ORN: ornitina.

OTUS: operational taxonomic units.

PHE: fenilalanina.

PPP: porcentaje de pérdida de peso.

PRO: prolina.

PT: proteínas.

RIC: *reduced intensity conditioning*.

SMD: síndrome mielodisplásico.

SMPC: síndrome mieloproliferativo crónico.

SNO: suplemento nutricional oral.

SPSS: programa estadístico de análisis de datos.

TASPE: trasplante autólogo de células de sangre periférica.

TDNE: trasplante alogénico de donante no emparentado.

MT: . Masa total

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

TSAR: técnicas de secuenciación de alto rendimiento.

TYR: tirosina.

VAL: valina.

ÍNDICE

CONTENIDO

1	RESUMEN	19
2	INTRODUCCIÓN.....	29
	Trasplante de progenitores hematopoyéticos.	33
	Definición.....	33
	Tipos de trasplante de progenitores hematopoyéticos.....	34
	Fases del trasplante de progenitores hematopoyéticos.....	37
	Complicaciones asociadas al trasplante de progenitores hematopoyéticos.	39
	Gasto energético.....	49
	Definición.....	49
	Técnicas de medida del gasto energético.	52
	Fórmulas de estimación del gasto energético.....	57
	Gasto energético en paciente receptores de TPH.....	60
	Microbiota intestinal.	61
	Definición.....	61
	Valoración de la microbiota intestinal.	64
	Funciones de la microbiota intestinal.....	65
	Microbiota en pacientes receptores de TPH.....	67
	Aminoácidos y acilcarnitinas.	69
	Definición de aminoácidos.....	69
	Metabolismo de los aminoácidos.	70
	Métodos de análisis de los aminoácidos.	74
	Perfil de aminoácidos en pacientes con nutrición parenteral.	76
	Aminoácidos en pacientes receptores de TPH.....	78
	Citrulina en pacientes receptores de TPH.	80

	Definición de acilcarnitinas.	81
	Clasificación de acilcarnitinas.	82
	Metabolismo de las acilcarnitinas.	89
	Acilcarnitinas en pacientes receptores de TPH.	89
3	JUSTIFICACIÓN.....	93
4	HIPÓTESIS	97
5	OBJETIVOS.....	101
	Objetivos generales.	103
	Objetivos específicos.	103
6	METODOLOGÍA	105
	Diseño del estudio.	107
	Reclutamiento de pacientes.....	110
	Grupo de estudio.	110
	Criterios de inclusión.	110
	Criterios de exclusión.....	110
	Recogida de datos.	111
	Descripción de las variables.....	111
	Variables generales y demográficas.....	111
	Variables oncohematológicas.	112
	Variables analíticas.	114
	Variables antropométricas.....	115
	Variables dietéticas/nutricionales.	116
	Variables de gasto energético.	118
	Variables de la microbiota intestinal.....	119
	Variables del estudio de aminoácidos y acilcarnitinas:	120
	Descripción de los procedimientos y almacenamiento de muestras.	123
	Calorimetría indirecta.	123

	Muestra de heces.	124
	Determinación de aminoácidos y acilcarnitinas.	125
	Analítica sanguínea.	126
	Ingesta dietética, suplementos nutricionales orales y nutrición parenteral.	126
	Antropometría y DEXA.	128
	Análisis estadístico.	129
	Aspectos éticos.	130
7	RESULTADOS	131
	Descripción de la muestra.	133
	Descripción y análisis de los aportes nutricionales, de la antropometría y de la composición corporal.	138
	Descripción y evolución de los aportes nutricionales realizados a los pacientes.	138
	Descripción y evolución del peso y del IMC.	143
	Descripción y evolución de la composición corporal según DEXA.	145
	Análisis de la desnutrición según los criterios GLIM.	147
	Descripción y ANÁLISIS del gasto energético.	151
	Estudio comparativo entre el gasto energético total estimado por calorimetría indirecta y el gasto energético estimado según el peso del paciente.	152
	Análisis de los factores que influyen en el gasto energético.	156
	Análisis de la adecuación del aporte nutricional al gasto energético total.	158
	Descripción y análisis de la microbiota intestinal.	160
	Descripción de las infecciones y días de antibióticos de amplio espectro.	160
	Descripción de la evolución de la abundancia absoluta de la microbiota y la abundancia relativa de los filo.	163
	Análisis de la evolución de la microbiota según el tipo de TPH.	165
	Descripción de la evolución de la diversidad de la microbiota.	171
	Análisis de la evolución de la diversidad según el tipo de TPH.	172

	Análisis de la relación entre microbiota y antibióticos de amplio espectro.....	174
	Descripción y análisis de los aminoácidos y acilcarnitinas.	176
	Evolución de los niveles de aminoácidos.	176
	Comparación del perfil de aminoácidos entre los pacientes que reciben nutrición parenteral y los que realizan ingesta oral.	179
	Citrulina: análisis de la evolución de los niveles y de los factores relacionados.....	182
	Análisis de las acilcarnitinas.	185
8	DISCUSIÓN.....	189
	Características de los pacientes receptores de TPH.	192
	Aportes nutricionales en los pacientes receptores de TPH	195
	Desnutrición y composición corporal en los pacientes receptores de TPH	201
	Importancia del gasto energético en pacientes receptores de TPH.....	206
	Importancia de la microbiota intestinal en pacientes receptores de TPH	208
	importancia del perfil de aminoácidos.	211
	Relación entre los niveles bajos de tirosina y el uso de la NPT.....	215
	Citrulina	216
	Relación entre los niveles bajos de citrulina con el uso de la NPT.	219
	Importancia del análisis de las acilcarnitinas.	219
9	LIMITACIONES.....	223
10	CONCLUSIONES.....	227
11	BIBLIOGRAFÍA.....	231
12	INDICE DE TABLAS.....	263
13	INDICE DE FIGURAS	269
14	ANEXOS.....	275
	Anexo 1. Información del estudio aportado al paciente.....	277
	Anexo 2. Consentimiento informado.	281
	ANEXO 3. Cuaderno de recogida de datos-1	283

Anexo 4. Cuaderno de recogida de datos-2.....	285
Anexo 5. Tabla de recogida de determinaciones analíticas	287
Anexo 6. Información aportada a los pacientes sobre detalles de las pruebas que se realizaron durante el estudio	289
Anexo 7. Información aportada a los pacientes para una correcta recogida de muestra de heces	293
Anexo 8. Información aportada a los pacientes para la correcta recogida de un registro dietético de 24 horas	295
Anexo 9. Recomendaciones dietéticas para los pacientes receptores de TPH.....	297
Anexo 10. Características de la nutrición parenteral utilizada en los pacientes del estudio según el protocolo de nutrición de nuestro centro durante el ingreso en una unidad de TPH.	299
Anexo 11. Composición de las diferentes soluciones de aminoácidos utilizados en la formulación de la nutrición parenteral en nuestro centro.....	303
Anexo 12. Dictamen del comité ético de investigación clínica	305
Anexo 13. Propuesta de protocolo de valoración y tratamiento nutricional en los pacientes receptores de TPH.	307

RESUMEN

Introducción

Los pacientes receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) presentan un alto riesgo de desnutrición de origen multifactorial, siendo necesaria la nutrición parenteral (NPT) en la mayoría de los casos. Existen escasos estudios previos donde se analice el estado nutricional de estos pacientes de forma global. En este estudio se analizó la composición corporal, el gasto energético, la microbiota intestinal y el perfil de aminoácidos y de acilcarnitinas previo al TPH, durante el ingreso y post-trasplante.

Objetivo

El objetivo del estudio fue analizar el estado nutricional de forma multidimensional con el fin de mejorar el soporte nutricional que precisan estos pacientes en la fase precoz post-TPH.

Pacientes y Métodos

Se trata de un estudio observacional prospectivo realizado en nuestro centro entre 2016 y 2018 de pacientes receptores de TPH, tanto alogénicos como autólogos, donde se estudió la composición corporal mediante DEXA realizado antes y después del ingreso hospitalario del trasplante. Además se realizó la determinación del gasto energético en reposo (GER) mediante calorimetría indirecta, del perfil de aminoácidos y de acilcarnitinas mediante metabolómica y de la microbiota intestinal mediante un estudio genómico de las heces, todo ello realizado en 5 ocasiones durante el estudio (1 semana previo al ingreso, los días +7 y +14 tras el TPH, al alta hospitalaria y a las 3 semanas después del alta).

Resultados

El estudio fue realizado en 40 pacientes con una media de edad de 52,8 (10.67) años, siendo 52.5% mujeres. El 72.5 % recibió un trasplante alogénico y el 27.5% autólogo. El gasto energético medido mediante calorimetría indirecta no presentó variaciones durante el estudio: 1591 (388) Kcal, 1585 (307) Kcal, 1636 (323) Kcal, 1495 (343) Kcal, 1526 (404) Kcal, los días previos, +7, +14, al alta y a las 3 semanas del alta, respectivamente ($p=0.106$). Las diferencias entre el gasto energético

medido mediante la calorimetría y el calculado en base al peso fueron: -160.1 (-844.4, 524) Kcal, -121.6 (-740.2, 498) Kcal, -80.2 (-681.2, 521.2) Kcal, -185.9 (-676.8, 306.8) Kcal, -237.4 (-905.8, 431.8) Kcal los días pre-ingreso, +7, +14, al alta y a las 3 semanas del alta, respectivamente (todas, $p < 0.00$). La abundancia (qPCR), la alfa-diversidad (índice de Shannon), la riqueza (índice de Chao1) y los filo Firmicutes y Actinobacteria variaron durante el estudio de forma estadísticamente significativas (todas, $p < 0.00$). No se encontraron diferencias en la distribución de los filo, la diversidad o en la riqueza de la microbiota según el tipo de TPH. Los pacientes que recibieron antibióticos de amplio espectro presentaron niveles más elevados de Proteobacteria en el día del alta respecto a los que no los recibieron: 24.3% (30.7) Vs. 0% (0), respectivamente ($p = 0.01$) y niveles más bajos de Actinobacteria a las 3 semanas del alta: 3.3% (3) Vs. 8.3% (9.5), respectivamente ($p = 0.01$).

Los pacientes que recibieron NPT en los días +7 y +14 presentaron niveles más elevados de alanina, arginina, metionina y fenilalanina y menores niveles de tirosina y de citrulina (todas, $p < 0.00$). Los niveles de leucina disminuyeron progresivamente tras el TPH: 149.2 (69.6) $\mu\text{mol/L}$, 147.4 (36.3) $\mu\text{mol/L}$, 142.4 (42.8) $\mu\text{mol/L}$, 132.4 (45.8) $\mu\text{mol/L}$ y 121.3 (33.7) $\mu\text{mol/L}$, en los controles realizados antes del ingreso, en el día +7, en el día +14, al alta y a las 3 semanas del alta, respectivamente ($p = 0.011$). Los niveles de citrulina variaron de forma significativa: 30.2 (14.4) $\mu\text{mol/L}$, 11.8 (5.5) $\mu\text{mol/L}$, 15.6 (9.9) $\mu\text{mol/L}$, 15.8 (8.0) $\mu\text{mol/L}$, 21.3 (8.75) $\mu\text{mol/L}$, en los controles realizados antes del ingreso, en el día +7, en el día +14, al alta y a las 3 semanas del alta, respectivamente ($p = 0.000$). Los pacientes que recibieron un TPH alogénico presentaron niveles mayores de citrulina que los TPH autólogos tanto en el día del alta: 17.7 (13.3-22) $\mu\text{mol/L}$ Vs. 9.5 (8.7-10.4) $\mu\text{mol/L}$, respectivamente ($p = 0.000$), como a las 3 semanas del alta: 23.1 (18.9-27.4) $\mu\text{mol/L}$ Vs. 17.5 (14.9-20.2) $\mu\text{mol/L}$ ($p = 0.028$). Los niveles de carnitina y las acilcarnitinas (C:2, C:3, C:6, C12, C:14, C16: C:18) variaron de forma significativa durante el estudio (todas, $p < 0.000$).

Conclusiones

Este estudio confirma la importante desnutrición que aparece asociada a los pacientes receptores de TPH, afectando aproximadamente a la mitad de ellos.

Debido a la gran diferencia interindividual observada, el gasto energético calculado mediante el peso del paciente no es lo suficientemente preciso cuando se utiliza en la fase precoz tras el TPH, existiendo el riesgo de sobrenutrir o infranutrir a estos pacientes, por lo que sería recomendable la medición del gasto energético en reposo antes de iniciar un tratamiento nutricional invasivo.

Los cambios observados en la microbiota intestinal en este estudio y su alteración secundaria a la exposición de antibióticos de amplio espectro, refuerzan la necesidad de buscar herramientas profilácticas o terapéuticas para preservar un microbioma adecuado y de esta forma disminuir el riesgo de EICR o aumentar la supervivencia global de estos pacientes.

La nutrición parenteral, administrada tras el TPH, no evita el déficit de tirosina ni el descenso progresivo de los niveles de leucina. La disminución en los niveles plasmáticos de leucina sugiere la posibilidad de que sea un aminoácido limitante para la síntesis proteica. La tirosina y la leucina podrían ser posibles dianas terapéuticas para evitar la pérdida de masa muscular que aparece de forma tan frecuente en estos pacientes.

La disminución de los niveles plasmáticos de carnitina y acilcarnitinas (sobre todo las acilcarnitinas de cadena larga) observada durante el estudio en la fase precoz tras el TPH, sugiere un aumento en la demanda de lípidos, como aparece en otras enfermedades graves que presentan un elevado estrés oxidativo.

Los niveles de citrulina observados indican que los pacientes receptores de TPH autólogos presentaron una lesión intestinal más grave y prolongada que los alogénicos.

Los niveles de citrulina pueden ayudar a identificar aquellos pacientes candidatos a recibir una nutrición adecuada a fallo intestinal o incluso a determinar qué pacientes presentan datos compatibles con una atrofia vellositaria grave donde sería recomendable evaluar la utilización de una nutrición parenteral.

SUMMARY

Introduction

Patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) face a high risk of multifactorial malnutrition, often requiring parenteral nutrition (PN). Few previous studies have comprehensively analyzed the nutritional status of these patients. This study examined body composition, energy expenditure, intestinal microbiota, and amino acid and acylcarnitine profiles before, during hospitalization, and post-transplantation.

Objective

The aim was to analyze the nutritional status in a multidimensional manner to enhance nutritional support for patients in the early post-HSCT phase.

Patients and Methods

This prospective observational study conducted at our center from 2016 to 2018 included both allogeneic and autologous HSCT patients. Body composition was studied using DEXA before and after admission. Resting energy expenditure (REE) was determined by indirect calorimetry, amino acid and acylcarnitine profiles by metabolomics techniques and intestinal microbiota by genomic study of the stool, were assessed five times during the study (1 week before admission, days +7 and +14 post-HSCT, at discharge, and 3 weeks post-discharge).

Results

The study involved 40 patients with a mean age of 52.8 (10.67) years, 52.5% of whom were women. Allogeneic transplant was performed in 72.5%, and autologous in 27.5%. REE measured by indirect calorimetry showed no significant variations: 1591 (388) Kcal, 1585 (307) Kcal, 1636 (323) Kcal, 1495 (343) Kcal, 1526 (404) Kcal on the days before admission, +7, +14, at discharge, and 3 weeks post-discharge, respectively ($p=0.106$). Differences between REE measured by calorimetry and weight-based calculation were significant. Abundance (qPCR), alpha-diversity (Shannon index), richness (Chao1 index), and phyla Firmicutes and Actinobacteria varied significantly during the study (all $p<0.00$). No differences were found in microbiota distribution,

diversity, or richness based on HSCT type. Patients receiving broad-spectrum antibiotics had higher Proteobacteria levels at discharge (24.3% [30.7] vs. 0% [0], respectively (p=0.01) and lower Actinobacteria levels 3 weeks post-discharge (3.3% [3] vs. 8.3% [9.5], respectively (p=0.01).

Patients receiving PN at day +7 and +14 had higher levels of alanine, arginine, methionine, and phenylalanine and lower levels of tyrosine and citrulline (all, p<0.00). Leucine levels progressively decreased post-HSCT: 149.2 (69.6) $\mu\text{mol/L}$, 147.4 (36.3) $\mu\text{mol/L}$, 142.4 (42.8) $\mu\text{mol/L}$, 132.4 (45.8) $\mu\text{mol/L}$, and 121.3 (33.7) $\mu\text{mol/L}$, before admission, +7, +14, at discharge, and post-discharge, respectively (p=0.011). Citrulline levels varied significantly post-HSCT: 30.2 (14.4) $\mu\text{mol/L}$, 11.8 (5.5) $\mu\text{mol/L}$, 15.6 (9.9) $\mu\text{mol/L}$, 15.8 (8.0) $\mu\text{mol/L}$, and 21.3 (8.75) $\mu\text{mol/L}$ before admission, +7, +14, at discharge, and 3 weeks post-discharge, respectively (p=0.000). Allogeneic HSCT patients had higher citrulline levels than autologous HSCT at discharge (17.7 [13.3-22] $\mu\text{mol/L}$ vs. 9.5 [8.7-10.4] $\mu\text{mol/L}$, p=0.000) and 3 weeks post-discharge (23.1 [18.9-27.4] $\mu\text{mol/L}$ vs. 17.5 [14.9-20.2] $\mu\text{mol/L}$, p=0.028). Carnitine and acylcarnitines (C:2, C:3, C:6, C12, C:14, C16: C:18) levels varied significantly (all p<0.000).

Conclusions

REE measured by body weight is not sufficiently accurate in the early post-HSCT phase for adults due to substantial interindividual differences, posing a risk of overnutrition or undernutrition. Therefore, measuring REE at the initiation of nutritional treatment is recommended.

In previous studies, dysbiosis and loss of gut microbiota diversity during HSCT has been associated with increased mortality and increased risk of GVHD, for this reason, the changes observed in gut microbiota in this study and its alteration secondary to broad-spectrum antibiotic exposure reinforce the need for prophylactic or therapeutic tools to preserve appropriate flora in these patients.

The acylcarnitine data enhance understanding of the metabolic profile of HSCT patients and may guide future research.

PN after HSCT does not prevent tyrosine deficiency or the progressive decrease in leucine levels, suggesting the possibility of leucine as a limiting amino acid for protein synthesis. Both may be potential therapeutic targets to prevent the common loss of muscle mass in these patients.

This study suggests that autologous HSCT patients experience more severe and prolonged intestinal injury than allogeneic patients, as indicated by citrulline levels.

Citrulline levels may help select patients suitable for oral or enteral feeding according to intestinal failure or identify those compatible with severe villous atrophy who may benefit from PN.

2 INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es uno de los tratamientos potencialmente curativos de muchas enfermedades hematológicas. En los últimos años está aumentado el interés en optimizar el tratamiento nutricional en estos pacientes, ya que parece ser clave para la mejora de los resultados del trasplante y reducción de las complicaciones asociadas. La desnutrición previa o la que aparece durante el ingreso por TPH se ha relacionado con un aumento de la morbilidad y un descenso en la supervivencia global; por este motivo, el tratamiento nutricional debe formar parte del tratamiento multidisciplinar de estos pacientes. (Murray & Pindoria, 2008). Por otro lado es frecuente que los pacientes receptores de TPH precisen de un tratamiento médico nutricional debido a los efectos secundarios gastrointestinales que aparecen relacionados con la terapia de acondicionamiento o con las complicaciones derivadas del propio TPH (Urbain et al., 2013).

Se ha descrito una elevada prevalencia de desnutrición tanto previo a recibir un TPH (23% de los pacientes), como post-TPH entre 40-60% según los diferentes estudios publicados al respecto. Un 25% de los pacientes al año del TPH continúan presentando anorexia, disgeusia, pérdida de peso o disminución en la calidad de vida (Mohty et al., 2021). Los efectos secundarios más importantes son náuseas, vómitos, anorexia, mucositis, dolor abdominal o diarrea, que pueden condicionar una disminución de la ingesta, intolerancia digestiva o un aumento de las pérdidas por malabsorción intestinal; por ello, con mucha frecuencia, se utiliza la nutrición parenteral, como única opción nutricional, al no disponer de un acceso enteral viable en muchas ocasiones. El tratamiento nutricional se inicia cuando el paciente ingiere <60% de los requerimientos calóricos diarios durante 3 días consecutivos o se prevé un periodo prolongado (>7 días) y puede realizarse a través de modificaciones en la dieta, suplementos nutricionales orales o nutrición enteral o parenteral para prevenir la desnutrición.

Históricamente, la nutrición parenteral ha sido considerada como única opción nutricional en estos pacientes, sin embargo, las últimas publicaciones sobre el beneficio de la nutrición enteral en estos pacientes, recomiendan ésta última como primera opción nutricional, siempre que sea viable. (Muscaritoli M et al., 2021, August D. A et al., 2009); aunque es una cuestión que todavía se

mantiene en debate. La nutrición enteral se asocia a menor riesgo de EICR aguda, de EICR aguda grave y de EICR aguda intestinal. No se ha encontrado relación entre el uso de la nutrición enteral con el grado de mucositis o la supervivencia a los 100 días (Zama D et al., 2021). Los beneficios de la nutrición enteral se basan en escasos estudios y heterogéneos entre sí, como los diferentes momentos de colocación de la sonda o la dosis, duración o el tipo de fórmula utilizada o la evolución del estado nutricional de los pacientes con uso de este tipo de nutrición. Por otro lado, hay que tener en cuenta que cada vez hay mayor evidencia de la importancia de la microbiota en estos pacientes y el beneficio potencial que puede ofrecer la vía enteral para el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal y de modulación de la inflamación.

La disminución de la ingesta también se ha relacionado con el uso de opioides, infecciones, enfermedad veno-oclusiva hepática (EVOH) o con la enfermedad de injerto contra receptor (EICR), donde pueden aparecer múltiples síntomas gastrointestinales. La reducción de las calorías ingeridas junto con la disminución de la actividad física debido al ingreso y a un posible estado hipercatabólico secundario a la propia terapia o sus complicaciones, se han asociado a un deterioro rápido del estado nutricional en la fase precoz tras el TPH.

Respecto a la composición de la nutrición parenteral, no existen recomendaciones específicas. El aporte lipídico se ha relacionado con una posible modulación de la respuesta del sistema inmunitario (a través de la síntesis de citoquinas, prostaglandinas o leucotrienos) (Muscaritoli et al., 1998). En cuanto al uso de glutamina parenteral, en el momento actual no existe suficientes datos en favor de su utilización por asociarse a resultados contradictorios, aunque previamente al inicio de este trabajo, se recomendaba su uso por asociarse a un mejor balance nitrogenado, menor riesgo de infección, menor estancia hospitalaria y una menor mortalidad (Bozzetti et al., 2009). En cuanto a la composición de la nutrición enteral tampoco existen recomendaciones específicas. Respecto al uso de inmunonutrientes orales, no existe evidencia suficiente para su recomendación en estos pacientes, aunque existen varias líneas de investigación en marcha debido a la situación proinflamatoria que presentan los pacientes tras el TPH.

La prevalencia de desnutrición u obesidad antes de recibir un TPH es variable dependiendo de la población estudiada entre 1-23% de desnutrición y 30-40% de obesidad. Ambas situaciones se

relacionan a una menor supervivencia (Doney, K et al., 2019). Existen múltiples publicaciones que refieren esta misma asociación, tanto para desnutrición (DeegH et al., 1995, Tamaki et al., 2021) como la obesidad (Dickson et al., 1999, Orvain et al., 2022), relacionando ambas con mayor mortalidad precoz, mayor mortalidad no relacionada con el tratamiento, mayor toxicidad tardía y mayor riesgo de recaída o segundas neoplasias, por este motivo se recomienda que se realice un cribado nutricional a todos los pacientes candidatos a recibir un TPH y si fuera necesario una valoración y tratamiento nutricional, aunque no hay publicados estudios sobre intervenciones específicas previo al trasplante.

A continuación se realiza una introducción sobre las características de un trasplante de progenitores hematopoyéticos, el gasto energético, la microbiota intestinal y el perfil metabólico basado en los aminoácidos y acilcarnitinas y su influencia en los pacientes receptores de TPH.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.

DEFINICIÓN.

El TPH es un tratamiento encaminado a regenerar el tejido hematopoyético mediante la infusión de células madre hematopoyéticas. Estas células tienen la capacidad de diferenciarse hacia células de origen linfocítico y mielocítico. Esta técnica se utiliza para el tratamiento de enfermedades malignas y no malignas que necesiten reponer el tejido y la función hematopoyética (Saad et al., 2020).

En 1939, tras el descubrimiento del tejido hematopoyético, se intentó recuperar la función hematopoyética mediante la infusión de células sanguíneas, pero no fue hasta 1957 cuando se intentó el primer trasplante hematopoyético en humanos (Santos., 1983). Estos intentos iniciales fueron fallidos hasta que se identificó la importancia de la semejanza del sistema de histocompatibilidad, denominado antígeno leucocitario humano (HLA) entre el donante y el receptor, localizado en el cromosoma 6. El primer trasplante con éxito fue realizado en 1968 en un niño con inmunodeficiencia combinada severa al que se le infundió progenitores hematopoyéticos de su hermana HLA-idéntica. Posteriormente el TPH se fue consolidando como

una opción terapéutica para pacientes con enfermedades hematológicas malignas. La creación de registros internacionales de donantes altruistas ha proporcionado opciones de tratamiento para aquellos pacientes que carecen de un donante familiar adecuado.

El TPH ha pasado de ser un tratamiento asociado a una alta tasa de incidencias y complicaciones con una elevada mortalidad, a ser un tratamiento curativo para miles de pacientes con neoplasias hematológicas u otras enfermedades. El número de TPH se ha ido incrementando en los últimos años. Según la memoria de actividad de la Organización Nacional de Trasplantes, en España se realizaron unos 3.068 trasplantes durante el año 2015 y 3.630 durante el año 2022, en este último año se realizaron 1.371 TPH alogénicos (37.7%) y 2.259 TPH autólogos (62.2%). En la comunidad de Madrid en el año 2022 se realizaron 533 TPH. En concreto, en nuestro centro, el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid se han realizado desde el 2014 hasta 2022: 57, 67, 75, 83, 84, 93, 89, 84, 75 TPH anuales, respectivamente, con un 65-70% de TPH-alogénicos de media (Organización Nacional de Trasplantes – Web de La Organización Nacional de Trasplantes, 2022).

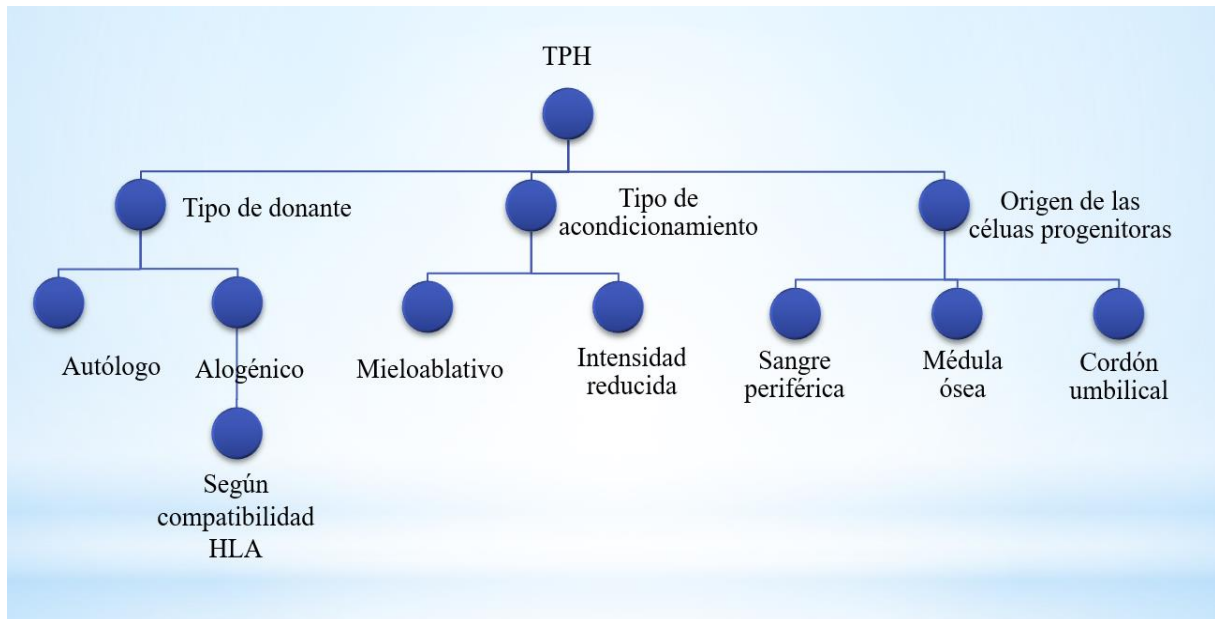
En la actualidad al mismo tiempo que se ha incrementado el número de trasplantes, se ha conseguido una reducción importante de mortalidad relacionada con el trasplante. Sin embargo, el gran problema de TPH, especialmente en las enfermedades malignas sigue siendo el riesgo de recaída de la enfermedad leucémica. Por lo tanto, los esfuerzos del tratamiento van dirigidos a reducir las tasas de recaída post-TPH (Majhail et al., 2015).

TIPOS DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.

Los TPH se pueden clasificar de diferentes formas dependiendo de las características del trasplante (Rifón., 2006). La principal clasificación que determina un tipo de trasplante u otro depende del tipo de donante, además, los trasplantes se pueden clasificar según el origen del tejido trasfundido y según el tipo de terapia de acondicionamiento utilizada antes de la infusión. Un esquema de unas de las posibles clasificaciones del TPH se muestra en la figura 1.

Figura 1

Esquema de la clasificación del trasplante de progenitores hematopoyéticos.



Según el tipo de donante, se clasifican en:

1. Autólogo: donde el paciente utiliza sus propias células. Se extraen y se conservan células progenitoras del propio paciente y se reinfunden tras el tratamiento para erradicar su enfermedad. Se relaciona a menor riesgo de complicaciones, pero a un mayor riesgo de recidiva, debido a que no se desarrolla el efecto antileucémico del injerto. Este tipo de TPH se utiliza principalmente en patologías como mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin (LNH) y linfoma de Hodgkin (LH).
2. Alogénico: cuando se utilizan células de un donante diferente al paciente. La finalidad de este tipo de trasplante es sustituir los progenitores hematopoyéticos del receptor por los del donante. Se relaciona a mayor riesgo de complicaciones, pero a un menor riesgo de recidiva por el efecto antileucémico del injerto. Este tipo de TPH se utiliza principalmente como tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfática aguda (LLA) y síndrome mielodisplásico (SMD).

Según la compatibilidad de HLA, entre el donante y el receptor, los TPH-alogénicos se clasifican en:

- Donante familiar HLA compatible. HLA idéntico con total semejanza en los HLA de clase I y II. Debido a que se heredan como haplotipos, la probabilidad de que dos hermanos sean HLA idénticos es de un 25%. Es la mejor situación, pero en nuestro medio, únicamente el 30% de los pacientes disponen de un donante familiar histocompatible (Kwon et al., 2020).
- Donante no familiar HLA compatible: en Europa sólo el 50% de los pacientes encuentra un donante no familiar histocompatible en menos de 3 meses.
- Trasplante haploidéntico: la compatibilidad HLA donante-receptor es de un 50%, por este motivo las células deben ser tratadas previa infusión en el receptor. Suele existir disponibilidad de algún familiar donante en la mayoría de los pacientes. Presenta mejores resultados cuando la neoplasia es de origen linfóide. Se asocia a un aumento de complicaciones por mayor incidencia de enfermedad de injerto contra receptor (EICR).
- Trasplante dual: Es la combinación de sangre de cordón junto con células de un familiar HLA no idéntico desprovisto de los linfocitos T. Este tipo de trasplante fue diseñado por un grupo español (Fernández et al., 2003) y se ha utilizado en pacientes sin donante y con necesidad de un TPH urgente (Kwon et al., 2013).
- Trasplante de gemelos univitelinos u homocigotos (singénico): es un tipo especial de trasplante alogénico, donde genéticamente las células del donante y el receptor son iguales, aunque los progenitores hematopoyéticos provengan de otra persona. Los riesgos serán iguales a los de un trasplante autólogo.

Los TPH también se pueden clasificar según la fuente de progenitores hematopoyéticos:

1. Células de médula ósea: Se realiza extracción de progenitores hematopoyéticos de la médula ósea del donante (habitualmente se extraen de la médula ósea de la cresta iliaca).

2. Sangre periférica movilizada: se extraen mediante aféresis (leucoaféresis) de la sangre periférica del donante. Previamente a la extracción, para conseguir la movilización de las células madre de la médula a la sangre, se administran diversos factores de crecimiento hematopoyético, siendo el más utilizado el factor de crecimiento de colonias de granulocitos (G-CSF). Este es el tipo de trasplante que se realiza con mayor frecuencia en la actualidad.
3. Células de cordón umbilical: se extraen células madre de la sangre de cordón umbilical o la placenta tras el alumbramiento, se procesa y se criogeniza para su preservación en bancos de sangre de cordón umbilical. Se estima que existen guardadas más de 600.000 unidades de cordón. Debido a que se relaciona con bajo riesgo de desarrollar EICR, no se requiere que la compatibilidad HLA sea “perfecta”. Una de las mayores limitaciones en adultos, que reciben este tipo de TPH, es que la tasa de fracaso del injerto se encuentra entre 10-30% o que se injerta de forma tardía, por lo que se produce una fase de aplasia medular prolongada con un mayor riesgo de complicaciones asociadas.

En la actualidad, la utilización de células progenitoras de sangre periférica están reemplazando a las células obtenidas de médula ósea (en prácticamente todos los TPH-autólogos), por su facilidad de recogida de muestra, por la disminución de los riesgos asociados a la anestesia y menor fallo del injerto, pero en los trasplantes alogénicos, el uso de este tipo de TPH, se han relacionado con un mayor riesgo de EICR crónico (Anasetti C., 2015), comparado con la recogida de células de la médula ósea. La elección del tipo de injerto se realiza de forma individual, teniendo en cuenta diversos factores como el tipo de diagnóstico, el estado de la enfermedad, las comorbilidades o la urgencia del trasplante.

FASES DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.

Durante el ingreso para la realización del TPH existen las siguientes fases:

Fase 1: Acondicionamiento

Antes de la infusión de células del TPH, la mayoría de los pacientes reciben quimioterapia y/o radioterapia en lo que se denomina terapia de acondicionamiento que suele durar unos 7 días. Esta terapia tiene doble función, eliminar toda la enfermedad cuando se trata de una patología maligna y permitir el injerto de las células trasplantadas al suprimir la médula y el sistema inmunitario del paciente.

Las terapias de acondicionamiento se clasifican en:

1. Mieloablativa (MAC): esta terapia de acondicionamiento tiene como objetivo erradicar las células malignas. Induce una aplasia en el receptor, para que las células del donante preñan en la médula ósea del paciente.
2. Intensidad reducida (RIC): este tipo de terapia de acondicionamiento utiliza menores dosis de citostáticos con una intensidad y toxicidad menor, por lo que también se denominan mini-trasplantes o no-mieloablativos. Su objetivo es lograr la suficiente inmunosupresión del paciente para que no rechace el injerto, pero sin tratar de erradicar toda la enfermedad, confiando en que el efecto del injerto contra el tumor sea curativo. Tienen la ventaja de poder ser utilizados en personas de edad más avanzada o con enfermedades concomitantes que contraindicarían un trasplante convencional.

La elección del tipo de terapia de acondicionamiento se basa en la compatibilidad donante-receptor, el tipo de TPH, la fuente de progenitores hematopoyéticos y el tipo y estadio de la enfermedad.

Fase 2: Infusión

La infusión es el momento del trasplante de los progenitores hematopoyéticos, constituye el día 0 del TPH. La infusión se realiza a través de un catéter venoso central de forma estéril, aproximadamente dura 1-2 horas. Durante la infusión se realiza una monitorización de las constantes vitales y vigilancia de signos o síntomas compatibles con reacciones adversas transfusionales.

Fase 3: Aplasia post trasplante

En esta fase, el paciente se encuentra en aplasia medular, desde su aparición tras la terapia de acondicionamiento hasta que las células trasplantadas se injertan. Suele durar entre 10-12 días si se utilizan progenitores de sangre periférica o hasta 4 semanas si se usa sangre de cordón umbilical. Se define por un recuento absoluto de neutrófilos $<500/\mu\text{L}$ ($0,5 \times 10^9/\text{L}$), se acompaña de anemia y de trombopenia. En esta fase es importante la vigilancia de complicaciones asociadas a la aplasia (como anemia, hemorragia o infecciones) y de las complicaciones asociadas a la terapia de acondicionamiento recibida (como la aparición de mucositis, náuseas, vómitos). Así como complicaciones asociadas al propio TPH (como es la aparición de un EICR hiperaguda o la enfermedad venooclusiva hepática (EVOH)).

Fase 4: Fase de injerto

En esta fase se produce la implantación de los progenitores hematopoyéticos en la médula ósea del receptor. A partir de esta fase se produce la recuperación hematológica (se considera que ha injertado cuando aparece un recuento absoluto de neutrófilos $>500/\mu\text{L}$, durante ≥ 3 días). Los pacientes precisan tratamiento de inmunosupresión hasta 6 meses tras el TPH, posteriormente se suspende salvo complicaciones.

COMPLICACIONES ASOCIADAS AL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.

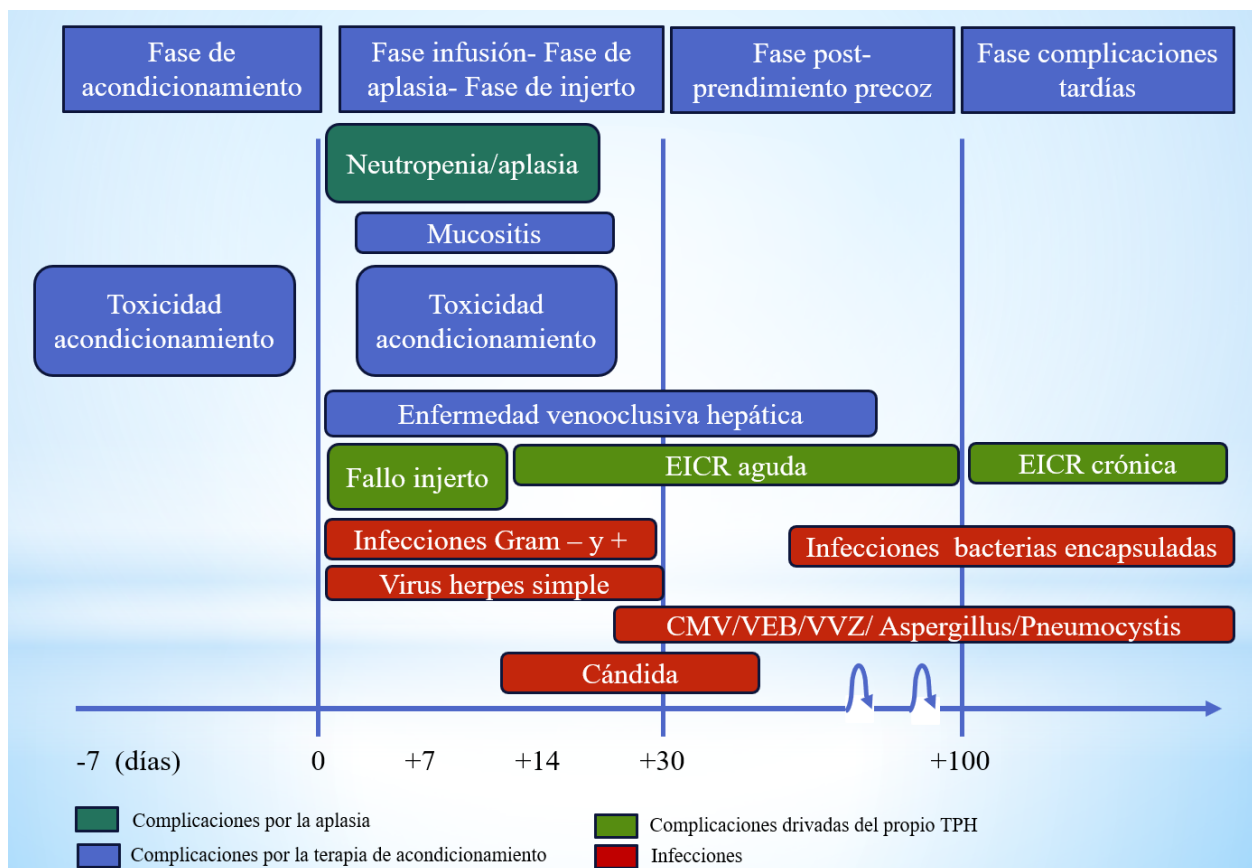
Debido principalmente a la toxicidad de la terapia de acondicionamiento, a la aplasia o derivados del propio trasplante, pueden verse afectados diversos órganos o sistemas del organismo. Pueden aparecer enfermedades endocrino metabólicas, medulares, cardiovasculares, hepáticas, renales, cutáneas, pulmonares, óseas, oculares, neurológicas, gonadales o segundas neoplasias o problemas psicosociales. Las complicaciones post trasplante pueden aparecer tanto en los TPH alogénicos como autólogos, siendo más frecuentes en los primeros.

En el TPH alogénico, las causas más frecuentes de mortalidad no relacionada al TPH son las infecciones, la neumonía intersticial y el fallo orgánico; y en los TPH autólogos, las infecciones y el fallo orgánico. El seguimiento, la profilaxis y el soporte a largo plazo son cruciales.

Las complicaciones pueden clasificarse según el momento de aparición, como precoces, si aparecen en los 100 primeros días del trasplante (Graf & Stern, 2012) o tardías, si aparecen de forma posterior (Majhail, 2017). La secuencia de aparición de algunas de las complicaciones más importantes puede observarse figura 2.

Figura 2

Cronología de las complicaciones más frecuentes del TPH.



Elaboración propia, datos tomados de (Saria & Gosselin-Acomb, 2007). EICR: enfermedad de injerto contra receptor. CMV: citomegalovirus. VEB: virus Epstein-Barr. VVZ: virus Varicela-Zoster.

Las complicaciones post-TPH pueden ser variadas y múltiples, en este trabajo se destacan las más importantes:

1. Complicaciones derivadas de la aplasia:

- Aplasia serie roja: anemia, que en ocasiones condiciona la necesidad de transfusiones de concentrados de hematíes.
- Aplasia plaquetaria: trombopenia, pudiendo producir hemorragias graves por lo que precisa de transfusiones de plaquetas, normalmente de forma profiláctica para disminuir al máximo el riesgo de sangrado. Todos los productos celulares sanguíneos que se transfunden deben ser previamente irradiados para evitar la enfermedad de injerto contra receptor post-transfusional.
- Aplasia leucocitaria: leucopenia que condiciona el uso de antibióticos profilácticos y antibioterapia de amplio espectro ante la presencia de infecciones o fiebre. Es una de las complicaciones más importantes de la fase de aplasia ya que se asocia a la mayoría de las muertes que ocurren en esta fase. Se producen por la neutropenia y por el daño ocasionado en las barreras cutáneas. Las infecciones son generalmente producidas por gérmenes oportunistas, aunque los agentes relacionados son diversos: bacterias (sobre todo Gram -: *Pseudomona*, *Klebsiella*, *Escherichia*, o Gram +: estafilococos o estreptococos), virus (sobre todo Virus Herpes Simple (VHS) o el Citomegalovirus (CMV)), hongos (*Cándida* o el *Aspergillus*) o protozoos (*Pneumocystis jirovecii*). La localización de las infecciones son variables, sin foco, cutáneas, gastrointestinales, pulmonares. Durante la fase de aplasia el paciente debe estar sometido a medidas de aislamiento estrictas para disminuir el riesgo de infecciones. Durante el ingreso estas medidas incluyen: habitación individual esterilizada con control de aire, flujo laminar, presión positiva, filtros de alta eficiencia, además de medidas de aislamiento inverso para las visitas como es el uso de bata, mascarilla, calzas. La alimentación que se recomienda es de baja carga bacteriana. La medida individual que mayor eficacia ha demostrado en la prevención de este tipo de complicaciones es el lavado adecuado de manos. En esta fase además se utilizan de forma profiláctica: antibióticos (quinolonas), antifúngicos (nistatina oral o fluconazol), antivirales (ganciclovir para evitar reactivaciones del VHS o el CMV) y antiprotozoarios

profilácticos (cotrimoxazol). El objetivo de utilizar antibióticos profilácticos es la descontaminación del tubo digestivo para disminuir el riesgo de translocación bacteriana o infecciones por Gram -. Para disminuir la mortalidad asociada a las infecciones es fundamental el tratamiento precoz de las mismas ante la aparición de fiebre con o sin foco con la utilización de antibióticos de amplio espectro. Los avances en las técnicas diagnósticas de las infecciones y de tratamientos más eficaces han contribuido a disminuir la mortalidad asociada a esta complicación

2. Complicaciones derivadas de la terapia de acondicionamiento:

- Toxicidad gastrointestinal: la aparición de este tipo de afectación suele requerir medidas de tratamiento nutricional por vía parenteral y la necesidad de analgésicos opioides.
- a) Mucositis: se trata de una complicación frecuente que afecta de forma importante a los pacientes, aparece en el 70-86% de los pacientes receptores de TPH, aunque la incidencia es variable según sea el tipo de terapia de acondicionamiento (Nakagaki et al., 2022). Los síntomas asociados son: dolor, dificultad para la alimentación, sobreinfecciones, etc. La mucositis se clasifica según la gravedad y siguiendo la propuesta de clasificación de la OMS (Kusiak et al., 2020) se muestran en la tabla I. Existen diferentes medidas para disminuir su incidencia, como es el uso de factores recombinantes de crecimiento de queratinocitos, y la crioterapia, ambos disminuyen la incidencia y la severidad de la mucositis (Ali et al., 2023).
 - b) Esofagitis: produce también dolor, dificultad para la alimentación, sobreinfecciones, etc.
 - c) Gastroenteritis: La afectación a este nivel se asocia a la aparición de náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o hemorragias.

Tabla I

Clasificación de la mucositis, según síntomas o signos, según la OMS.

Grado mucositis	Signos y síntomas
0	Ninguno.
1	Dolor oral con o sin eritema, sin la presencia de úlceras.
2	Eritema y presencia de úlceras, el paciente puede comer alimentos sólidos.
3	Eritema, edema y úlceras. El paciente no puede tragar sólidos.
4	Eritema y ulceración. El paciente no puede alimentarse por vía oral. Requiere soporte enteral o parenteral

Datos basados en el documento de la OMS (Kusiak et al., 2020).

- Toxicidad pulmonar: puede aparecer como neumonitis, fibrosis pulmonar. Se asocia al tratamiento con busulfán.
- Toxicidad cardíaca: miocardiopatía. Sobre todo se asocia al empleo de ciclofosfamida y adriamicina.
- Toxicidad neurológica: se asocia a la terapia de Ara-C, busulfán, etc.
- Toxicidad hepática: enfermedad venooclusiva hepática, también llamado síndrome de obstrucción sinusoidal. Se produce por un daño en las células endoteliales de los sinusoides hepáticos. Es un cuadro clínico que se caracteriza por la aparición de hepatomegalia dolorosa, ictericia, ascitis y aumento de peso. La incidencia oscila entre el 13.7% de los TPH, aunque en rango varía según los estudios desde 0 a 62% (Corbacioglu et al., 2019). Es una de las principales causas de morbi-mortalidad tras el TPH. El 75-85% de casos de EVOH se resuelven a los 15-25 días de su inicio, pero entre 15 y el 25% de los pacientes pueden fallecer como consecuencia directa de la venooclusión o de complicaciones relacionadas (Coppell et al., 2010). Hasta un tercio de los pacientes con EVOH desarrollan fallo multiorgánico que se asocia a un 80% de mortalidad. Una intervención precoz ante la presencia de EVOH se asocia a una mayor supervivencia global. Es más frecuente en los TPH alogénicos y se relaciona a las terapias de acondicionamiento como ciclofosfamida o busulfán.
- Toxicidad urológica: aparición de cistitis hemorrágica. Se asocia al uso de ciclofosfamida.

3. Complicaciones derivadas del propio TPH:

- Fallo del injerto: no se recupera la hematopoyesis tras el trasplante o se pierde de forma precoz. Aparece en <5% de los pacientes y se manifiesta en forma de pancitopenia persistente. Se puede tratar con factores de crecimiento hematopoyético o requerir un segundo trasplante en caso de TPH-alogénico.
- Rechazo del TPH.
- Enfermedad de injerto contra receptor. Sólo aparece en los TPH-alogénicos. (40% si el donante fue un familiar HLA compatible y en el 80% si donante fue no emparentado). Los linfocitos T del donante reconocen como extraños los tejidos del receptor (que expresan HLA de clase I) y se produce un daño celular inmuno-mediado fundamentalmente en 3 órganos: piel, aparato gastrointestinal y el hígado. Según la severidad de la afectación de cada uno de estos órganos diana, la EICR se clasifica en estadios (0 a IV) considerándose severa en los casos de III-IV y se relaciona a una elevada mortalidad.
 - a. EICR cutáneo: afectación cutáneo-mucosas. Aparición de lesiones cutáneas en forma de rash maculo-papular o eritematoso. Suele iniciarse en palmas y plantas y extenderse a otras zonas. Según la gravedad pueden llegar a producir ampollas o desprendimiento de la epidermis. Pueden producir prurito y dolor. La afectación mucosa puede producir: queratoconjuntivitis seca, periodontitis y reacciones liquenoides bucogenitales.
 - b. EICR hepático: se produce una ictericia obstructiva con aumento de bilirrubina y transaminasas.
 - c. EICR intestinal: aparición de síntomas gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, hemorragias intestinales, íleo paralítico, desnutrición.

La incidencia de EICR es variable dependiendo de diversos factores. Los factores relacionados a la aparición de EICR son: HLA no compatible, donante no emparentado, edad avanzada en el receptor o en el donante, profilaxis inadecuada de EICR. Existen diversos tipo de profilaxis como el tratamiento con ciclosporina A o con metrotexato. A pesar de las medidas de profilaxis, hasta un 30% precisan tratamiento para su control con corticoterapia o anticuerpos monoclonales.

Cuando aparece antes de los 100 días del TPH, se considera EICR aguda, es la primera causa de morbi-mortalidad en los TPH-alogénicos. Cuando aparece pasados los 100 días se denomina EICR crónica. Se presenta en el 35-50% de los pacientes si el donante fue un familiar (hermano) HLA compatible, y en el 60-70% si el donante fue no emparentado. La afectación también es multiorgánica y se parece a una colagenosis. Puede afectar a los mismos órganos que en la EICR aguda, aunque su afectación es diferente, produciendo: esclerodermia en la piel, hepatitis crónica a nivel hepático o xerostomía o diarrea crónica con malabsorción a nivel intestinal. Además pueden verse afectados otros órganos como los pulmones, produciendo enfermedad obstructiva crónica o bronquiolitis obliterante y afectación ocular, produciendo lesiones por sequedad. El tratamiento se basa en corticoterapia, ciclosporina, asociaciones de otros inmunosupresores o la fotoaféresis extracorpórea, donde se irradian con rayos UVA los linfocitos del paciente que se extraen mediante aféresis.

- Recidiva: aparece en el 40-75% de los TPH-autólogos y entre 10-40% de los TPH-alogénicos. La frecuencia de recaída es menor en los pacientes con EICR, pero la mortalidad global aumenta con la gravedad de la EICR (Hashimoto, 2022).
- Segundas neoplasias. Pueden aparecer en paciente receptores de un TPH- alogénico probablemente secundario a la exposición a quimioterápicos en altas dosis. Se presentan como una enfermedad linfoproliferativa, tumores sólidos, leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico (Majhail, 2011).

El pronóstico de los pacientes tras un TPH varía de forma significativa dependiendo de múltiples factores. Los factores que más influyen en los resultados del trasplante son la edad, la situación de la enfermedad, el tipo de TPH, el tipo de terapia de acondicionamiento y las comorbilidades del paciente previo al TPH.

La situación o el estado de la enfermedad de base antes del TPH se puede clasificar en:

- Enfermedad activa o en progresión: existe enfermedad visible o se encuentra en progresión.
- Remisión parcial: cuando se observan entre 5-25 % de blastos en médula o disminución del porcentaje de blastos en médula ≥ 50 % respecto al valor inicial, el hemograma debe ser similar a la remisión completa: neutrófilos $\geq 1000/\mu\text{l}$, plaquetas $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$.

- Remisión completa: debe cumplirse los siguientes criterios: <5 % de los blastos en médula, blastos ausentes y células con bastones de Auer en sangre, ausencia de lesiones extramedulares, neutrófilos $\geq 1000/\mu\text{l}$, plaquetas $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$.

En 1987 se habían descrito las comorbilidades que asociaban un peor pronóstico (Charlon et al., 1987) y años más tarde se propuso una nueva herramienta denominada índice de Sorrow o índice de comorbilidades en TPH (*Sorrow score o Haematopoietic Cell Transplant-Comorbidity Index*) (HCT-CI) (Sorrow et al., 2005). En este índice se aportan puntuaciones dependiendo del tipo de comorbilidad previo al trasplante o de su gravedad. Las puntuaciones de las diferentes comorbilidades según el HCT-CI score se recogen en la tabla II.

Tabla II*Índice de Sorrow (HCT-CI).*

Comorbilidad	Definición	Puntos
Arritmia	Fibrilación auricular, flutter, enfermedad del seno o arritmia ventricular	1
Cardiovascular	Enfermedad coronaria, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva o fracción de eyección < 50%	1
Valvulopatía	Excepto prolapso de la válvula mitral asintomático	3
Cerebrovascular	Accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico	1
Pulmonar leve o moderada	DLCO y/o FEV1 66-88% o disnea con actividad ligera o moderada	2
Pulmonar severa	DLCO y/o FEV1 ≤ 66% o disnea en reposo o si precisa oxígeno	3
Hepática leve	Hepatitis crónica o bilirrubina persistente hasta 1,5 x VSN o AST/ALT x 2,5 VSN	1
Hepática moderada o grave	Cirrosis, fibrosis, o bilirrubina > 1.5 x VSN o AST/ALT > 2,5 x VSN	3
Renal	Creatinina persistente > 2 mg/dl, diálisis o trasplante renal	2
Tumor sólido	Tumores malignos en cualquier momento de la historia del paciente excluyendo neoplasias cutáneas diferentes del melanoma	3
Reumatológica	Enfermedad reumatológica que requiera tratamiento	2
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa	1
Úlcera péptica	Úlcera péptica que requiera tratamiento	2
Diabetes	Diabetes que requiera tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales	1
Depresión/ansiedad	Depresión o ansiedad que requieran tratamiento o consulta profesional	1
Obesidad	Índice de masa corporal > 35 en adultos	1
Infección	Infección que requiera tratamiento (específico de trasplante)	1

Fuente: modificado de (Sorrow et al. 2005). ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; DLCO: capacidad de difusión de CO pulmonar; FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; VSN: valor superior de la normalidad.

*Detectada en cualquier momento de la historia del paciente

Dependiendo de la suma de la puntuación obtenida, se estratifica en riesgo bajo, intermedio y alto y se asocia a diferente mortalidad a los 2 años del TPH. La clasificación del índice de Sorrow se detalla en la tabla 3.

Tabla III

Clasificación del riesgo según Índice de Sorrow (HCT-CI).

Índice de Sorrow (HCT-CI)	Clasificación del riesgo	Mortalidad no relacionada a la enfermedad a los 2 años
0	Riesgo bajo	14%
1-2	Riesgo intermedio	21%
≥ 3	Riesgo alto	41%

Datos basados en (Sorrow et al., 2005)

Por otro lado, basándose en el diagnóstico y en el estado de la enfermedad previo al TPH, se estableció una herramienta validada, Disease Risk Index (DRI), para la clasificación de los pacientes según el riesgo de mortalidad que presentan antes del trasplante: El DRI original fue descrito en 2012 (Armand et al., 2012) y validado posteriormente en 13.000 pacientes (Armand et al., 2014). Mediante este riesgo se puede predecir la supervivencia global del paciente a los 24 meses del TPH. La asociación del riesgo con la supervivencia global a los 2 años del TPH se muestran en la tabla IV.

Tabla IV

Clasificación del DRI asociado a la supervivencia global a los 2 años.

Riesgo	% (IC) de supervivencia a los 24 meses
Riesgo bajo	64 (61-67)
Riesgo intermedio	51 (50-23)
Riesgo alto	34 (32-36)
Riesgo muy alto	24 (17-31)

Con el fin de mejorar la estimación de la supervivencia global a los 2 años de un TPH, se han propuesto nuevas herramientas combinando los diferentes índices de riesgo. Una estimación realizada combinando los anteriormente descritos (HCT-CI score y DRI), con el tipo de terapia de acondicionamiento se muestra en la tabla V (Sorrór et al., 2005). Existen otras combinaciones por ejemplo combinando HCT-CI con la edad del paciente.

Tabla V

Supervivencia a los 2 años según HCT-CI score y DRI.

HCT-CI score	Disease risk index	Supervivencia a los 2 años	
		TPH mieloablativo	no TPH mieloablativo
0-2	Bajo	70%	78%
0-2	Alto	57%	50%
≥ 3	Bajo	41%	45%
≥ 3	Alto	29%	24%

Los avances en las terapias hematológicas han mejorado la supervivencia de estos pacientes después del trasplante, aunque las recaídas de la enfermedad o las complicaciones a largo plazo siguen siendo uno de los principales problemas de los supervivientes.

GASTO ENERGÉTICO.

DEFINICIÓN.

El gasto energético total (GET) es la cantidad de energía que necesita un sujeto para mantener un estado nutricional y una actividad adecuada. El GET, es la suma del gasto energético basal (GEB), la actividad física y la termogénesis inducida por la dieta (Kinney, 1988).

El gasto energético en personas sanas se puede resumir en la siguiente fórmula:

$$\text{GET} = \text{GEB} + \text{ETA} + \text{GAF}$$

*GET: gasto energético total. GEB: gasto energético basal. ETA: efecto termogénico de los alimentos. GAF: gasto energético por actividad física

GASTO ENERGÉTICO BASAL

El gasto metabólico basal (GMB) se define como la cantidad de energía que consume el organismo cuando se encuentra en estado de reposo y en ayunas (10-12 horas) y se expresa en kcal. Cuando el GMB se extrapola a las 24 h, se denomina gasto energético basal (GEB) y supone aproximadamente el 60-75% del GET. El GMB depende de diversos factores: el más importante es la composición corporal, especialmente la cantidad de masa muscular o masa magra del individuo. Otros factores son la edad, el sexo, el estado nutricional, la función tiroidea y los condicionantes genéticos, etc. La temperatura también influye en el gasto energético en situación basal; si la temperatura es cálida, el GEB es menor que si es fría. En los pacientes oncológicos el GEB varía, además, en función del grado de inflamación, del tejido adiposo marrón o del tamaño o tipo de tumor.

EFFECTO TERMOGÉNICO DE LOS ALIMENTOS

El efecto térmico de los alimentos (ETA) se define como las calorías que se producen en forma de calor durante la ingesta y metabolización de los alimentos, desde los pasos iniciales de absorción, hasta que se almacenan u oxidan, pero sin incluir la oxidación. El contenido energético de la comida es un determinante del ETA.

La forma más común de calcular el ETA se deriva de la diferencia entre el gasto de energía después del consumo de alimentos y el GEB, todo ello dividido por la energía aportada por los nutrientes

(Oliveira et al., 2023). Según la cantidad de ATP (trifosfato de adenosina) necesaria para los pasos iniciales del metabolismo y el almacenamiento, el ETA es diferente para cada nutriente: se calcula como 0-3% para grasas, 5-10% para carbohidratos y 20-30% para proteínas. En una comida mixta, el ETA supone en torno al 10% de la cantidad total de energía ingerida en 24 h. Por ejemplo, si ingerimos en 24 horas unas 2000Kcal, gastaríamos 200Kcal en metabolizarlo y almacenarlo. Cuando el aporte nutricional se realiza mediante una vía parenteral o enteral en perfusión continua, el ETA sólo supone el 3%, por lo que el GER es similar al GEB.

GASTO ENERGÉTICO POR ACTIVIDAD FÍSICA

Es el gasto energético que supone la actividad física (GAF), tanto de movimientos voluntarios como involuntarios. Es muy variable ya que depende de la actividad física del paciente, de forma habitual se considera que supone entre 10% en pacientes encamados hasta un 50% del GET. en personas muy activas. Lo habitual es que aporte entre 15-30% del GET. Depende de factores como el sistema nervioso simpático, factores genéticos y el grado de entrenamiento físico.

Para calcular el GAF, si se asume que el gasto de energía inducido por la dieta es el 10% del GET en sujetos que consumen la dieta mixta promedio y el paciente se encuentran en equilibrio energético, entonces el GAF se puede calcular como:

$$\text{GAF} = 0,9 \times \text{GET} - \text{GEB}.$$

GASTO ENERGÉTICO EN REPOSO

El gasto energético en reposo (GER) se define como el gasto en 24 h en estado de reposo, incluyendo también el gasto producido por la toma de alimentos, sin tener en cuenta la actividad física. En ocasiones, es habitual emplear GMB, GEB y GER como equivalentes en la práctica clínica, aunque el más utilizado es GER. Se expresa en kcal/día. Las variaciones entre diferentes

individuos se han relacionado al sexo, la edad, condicionantes genéticos, la composición corporal, la actividad simpática y el nivel de entrenamiento físico o situaciones como el crecimiento, el embarazo, la lactancia, la hipertermia, la sobrealimentación, la hiperventilación o algunos fármacos (vasopresores, antineoplásicos, anorexígenos lo aumentan y sedantes, opioides, betabloqueantes o relajantes musculares lo disminuyen).

$$\text{GER} = \text{GEB} + \text{ETA}$$

Si un sujeto se encuentra en ayunas durante > 24 horas, el GER es equiparable al GEB:

$$\begin{aligned} \text{GER} &= \text{GEB} + \cancel{\text{ETA}} \\ \text{GER} &= \text{GEB} \end{aligned}$$

Si el paciente se encuentra en ayunas y no realiza actividad física, el GET es equiparable a GER.

$$\begin{aligned} \text{GET} &= \text{GEB} + \cancel{\text{ETA}} + \text{GAF} \\ \text{GET} &= \underbrace{\text{GEB} + \cancel{\text{ETA}}}_{\text{GER}} + \cancel{\text{GAF}} \\ \text{GET} &= \text{GER} \end{aligned}$$

TÉCNICAS DE MEDIDA DEL GASTO ENERGÉTICO.

Las primeras mediciones del consumo energético se realizaron en 1782, por Lavoisier y Laplace, tras conocer el término “caloría” y realizar las primeras mediciones del gasto energético a través del consumo de VO₂. Con estas mediciones consiguieron demostrar que el cuerpo produce calor y consume oxígeno. Para la medición del GER existen diferentes técnicas (Marsé et al, 2008):

CALORIMETRÍA DIRECTA.

La calorimetría directa es un método mediante el cual se puede calcular el GER según la producción de calor producida por un sujeto. El individuo se introduce dentro de una cámara donde una corriente refrescante de agua o aire elimina el calor producido por el sujeto y se mide el flujo de calor a través de una pared de la cámara. El flujo de calor se mide por el producto de la diferencia de temperatura entre el flujo de entrada y el de salida, y la tasa de flujo del medio refrigerante. También existe otro método que se conoce como calorimetría de capa gradiente, donde la velocidad del flujo se mide mediante la diferencia de temperatura sobre la pared.

La calorimetría directa es el método más preciso, pero debido a su coste y complejidad sólo se utiliza para la investigación o validación de otros métodos de medición del gasto energético.

CALORIMETRÍA INDIRECTA.

La calorimetría indirecta (CI) es un método no invasivo, reproducible y fiable, que determina las necesidades energéticas de un individuo mediante el cálculo GER del organismo. Es el método utilizado en nuestro estudio para la medición del GER.

La CI se basa en el intercambio de gases. Si se considera que todo el O_2 (VO_2) que se consume se emplea para oxidar los sustratos energéticos produciéndose CO_2 y H_2O y que todo el CO_2 que se produce (VCO_2) se elimina mediante la respiración se puede calcular la energía total que se produce a partir de los nutrientes oxidados. El sujeto respira en un calorímetro y se produce una disminución del O_2 y un aumento del CO_2 en la cámara de aire. Mediante la medición del (VO_2) consumido y (VCO_2) producido se puede estimar la cantidad de calor total que se produce en el organismo y por tanto, el gasto energético.

Hay que tener en cuenta que este supuesto sólo se cumple en el caso de los carbohidratos y las grasas, ya que la oxidación es completa, a CO_2 y H_2O , pero en el caso de las proteínas, como no se oxidan completamente, la fracción nitrogenada se elimina como nitrógeno ureico.

La fórmula general para calcular la producción de energía es:

$$\text{GET} = 16,20 \times \text{VO}_2 (\text{L/min}) + 5,00 \times \text{VCO}_2 (\text{L/min}) - 0,95 \text{ P.}$$

*P: proteínas oxidadas (en gramos), calculadas a partir de la medición del nitrógeno en orina.

Además, la CI permite obtener el cociente respiratorio (CR), definido como la relación entre el VCO_2/VO_2 , que tiene un rango muy estrecho en humanos (0,67-1,2), siendo valores fuera de ese rango indicativos de la presencia de errores en la medida. También la CI nos ayuda a conocer la oxidación de los diferentes sustratos metabólicos en el individuo pues cada uno de ellos tiene un CR diferente: carbohidratos 1, proteínas 0,8, grasas 0,7.

TIPOS DE CALORIMETRÍA INDIRECTA.

1. Calorimetría indirecta circulatoria: se realiza mediante la medición del gasto cardiaco y la obtención de una muestra de sangre venosa mixta, por lo que es preciso la inserción de un catéter de Swan-Ganz, por lo que este tipo de calorimetría es un método invasivo. Tiene como limitaciones que no realiza una medición continua del GER y que no puede utilizar en pacientes con ventilación mecánica o lesiones pulmonares aguda.
2. Calorimetría indirecta ventilatoria: Mide el intercambio gaseoso mediante la determinación del consumo de O_2 (VO_2) y la producción de CO_2 (VCO_2). Este tipo de método asume que todo el oxígeno inspirado se utiliza de forma completa en el metabolismo oxidativo y que todo el CO_2 espirado deriva de la oxidación completa de los nutrientes y que todo el nitrógeno detectado en orina de la oxidación proteica. El principal determinante de la fórmula en la medición de (VO_2). Para el cálculo del GER, se utiliza la ecuación abreviada de Weir, que es la más utilizada en la práctica clínica habitual:

$$\text{GER (Kcal/día)} = [3.941 \times \text{VO}_2 \text{ (L/min)} + 1.11 \times \text{VCO}_2 \text{ (L/min)}] \times 1.44$$

En la ecuación de Weir no abreviada se tiene en cuenta el nitrógeno urinario.

$$\text{GER (Kcal/día)} = [3.941 \times \text{VO}_2 \text{ (L/min)} + 1.11 \times \text{VCO}_2 \text{ (L/min)}] \times 1.44 - 2.17$$

(nitrógeno urinario)

- a. Calorimetría indirecta ventilatoria de circuito abierto: en este tipo de método, el paciente respira en aire ambiente o aire con una concentración determinada de O₂. El aire que espira el paciente se separa del inspirado mediante una válvula unidireccional y se recoge en una bolsa a una temperatura y en un tiempo determinado. Los inconvenientes de esta técnica es su elevado coste y los errores asociados cuando se emplean FiO₂ elevadas.

- b. Calorimetría indirecta ventilatoria de circuito cerrado: se utilizan equipos más baratos y más sencillos que la de circuito abierto. Se recoge el aire respirado por el paciente a través de una válvula de doble dirección en un sistema de campana, midiendo el volumen consumido de oxígeno y absorbiendo el CO₂. Las fluctuaciones en la FIO₂ no alteran los resultados. Una limitación de esta técnica es que aumenta el trabajo respiratorio en un 10% y al carecer de valores de VCO₂ no obtiene el cociente respiratorio de los sustratos oxidados. El valor del cociente respiratorio (CR) es el cociente entre VCO₂/VO₂, se obtiene de la CI y permite estimar los sustratos utilizados. El CR de la glucosa es 1 y el de los lípidos 0.7, con un valor intermedio en las proteínas de 0.83. Un CR > 1 representa una síntesis de lípidos o un exceso de hidratos de carbono y < 0.7 implica lipólisis. Cuando se asume un CR de 0.85 (que equivaldría a una oxidación de sustratos mixtos).

Para el cálculo de GER, estos sistemas utilizan una modificación de la ecuación de Weir:

$$\text{GER} = 1.44 \times \text{VO}_2 (\text{L/min}) \times 3.941 + 1.11 \times \text{CR}$$

Para que las mediciones de la calorimetría indirecta sean adecuadas, se aconseja cumplir las siguientes condiciones: el calorímetro precisa de una fase de calentamiento, el paciente debe estar en reposo y encontrarse en decúbito supino durante los 30 minutos previos a la medición, en los pacientes que reciban nutrición oral, enteral o parenteral se deberá suspender la misma 2 horas antes, no se recomienda el consumo de alcohol o cafeína en las 2 horas antes, los pacientes con nutrición enteral continua no precisan suspender la misma y se recomienda mantener el ritmo de infusión, el ambiente debe ser tranquilo y la temperatura entre 20-25° C, la FiO₂ debe permanecer estable durante la medición, el paciente debe evitar movimientos voluntarios, no debe haber recibido anestesia general 6-8 horas antes, en pacientes en hemodiálisis se debe realizar la medición pasadas 3-4 h tras la diálisis. Las mediciones obtenidas del GER que se hayan mantenido estables durante la medición, son las que se utilizan para el cálculo de GER en 24h.

LIMITACIONES DE LA CALORIMETRÍA INDIRECTA.

Los resultados van a depender de la precisión que tenga el propio dispositivo y de las características fisiológicas que puedan modificar el intercambio de gases como, por ejemplo: hipo/hiperventilación, cambios en el pool de CO₂ por pérdidas a través de la piel, por ejemplo, por fármacos vasodilatadores, alteraciones de equilibrio ácido-base, etc.

OTROS MÉTODOS DE MEDIDA.

Existen otros métodos de medición del gasto energético como el método de agua doblemente marcada, utilizado sobre todo en investigación. Este método permite medir el GET mediante la utilización de agua marcada con 2 isótopos, H² y O¹⁸, que son ingeridos por el individuo y posteriormente se monitoriza su desaparición en el agua corporal en los siguientes 7-21 días.

FÓRMULAS DE ESTIMACIÓN DEL GASTO ENERGÉTICO.

Cuando la medición del gasto energético no es posible, existen diversas fórmulas obtenidas a partir de estudios basados en calorimetría para estimar el cálculo de los diferentes componentes del GET.

FÓRMULA DE HARRIS-BENEDICT PARA CALCULAR EL GEB.

Las ecuaciones originales fueron publicadas en 1919 por los fisiólogos-nutricionistas J. Arthur Harris y Francis G. Benedict. Realizaron una medición del gasto energético mediante calorimetría indirecta a 136 hombres y 106 mujeres y diseñaron fórmulas matemáticas para predecir el GEB utilizando como variables la edad, el sexo, el peso y la talla. Las condiciones que se describe en su estudio se adaptan más a la medida del GER que al GEB, según la opinión de algunos autores (Bendavid et al., 2021). Estas ecuaciones fueron revisadas en años posteriores por otros autores proponiéndose hasta 200 nuevas fórmulas con diferentes ajustes en las mismas.

La fórmula de Harris-Benedict para estimar el GEB (en kcal/día) (Fagan, 1990):

$$\text{Hombre} = 66,47 + 13,75 \times \text{Peso (kg)} + 5 \times \text{Altura (cm)} - (6,76 \times \text{Edad})$$

$$\text{Mujer} = 665,1 + 9,6 \times \text{Peso (kg)} + 1,85 \times \text{Altura (cm)} - (4,68 \times \text{Edad})$$

Para calcular el GET, a este cálculo habría que añadirle el GAF que se introduce en la ecuación mediante el nivel de actividad física que se muestra en la tabla VI.

$$\text{GET: GEB} \times \text{Nivel de actividad física}$$

En personas con obesidad, con un índice de masa corporal (IMC) > 30, se recomienda utilizar el peso ajustado (Ireton-Jones, 2005):

$$\text{Peso ajustado} = ([\text{peso real} - \text{peso adecuado}] \times 0,25) + \text{peso adecuado}$$

Peso adecuado: 21 (mujeres) y 22 (hombres) x talla² (m)

Tabla VI

Actividad Física en adultos.

Actividad	Nivel de actividad	Coefficiente
Sedentario/ingresado	1,00 – 1,39	1,00
Ligeramente activo	1,40 - 1,69	1,12-1,16
Activo o moderadamente activo	1,70 - 1,99	1,27-1,29
Vigoroso o vigorosamente activo	2,00 - 2,40	1,44-1,59

Basado en el documento (Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. Ginebra, 2010)

Existen diversas publicaciones con recomendaciones similares a la descrita anteriormente y detalladas en cuanto a la definición de sedentarismo o grado de actividad dependiendo del tipo de vida habitual, actividad física en el trabajo o según el número de horas o deporte realizado.

También se han establecido técnicas para el análisis de la actividad física como las mediciones realizadas con acelerómetros o a través del registro de la frecuencia cardiaca. Este tipo de técnicas no han sido utilizadas en nuestro estudio.

FÓRMULA DE LA OMS PARA CALCULAR EL GEB.

La OMS en 1985 estableció unas recomendaciones energéticas utilizando como variables la edad y el sexo para el cálculo de GEB, que se muestran en la tabla VII.

Tabla VII

Cálculo del GEB (kcal/día) mediante la fórmula de la OMS (1985).

Edad (años)	Mujeres	Hombres
18-30	$14,7 \times p + 496$	$15,3 \times p + 679$
30-60	$8,7 \times p + 829$	$11,6 \times p + 879$
> 60	$10,5 \times p + 596$	$13,5 \times p + 487$

Fuente: basado en el documento de la (OMS, 1985). p=peso (kg) y personas con obesidad se utiliza peso ajustado.

El cálculo del gasto energético total se realiza en función del peso y la actividad física global en 24 h, estimado a partir de las ecuaciones recomendadas para sujetos de 19 a 74 años en personas con normopeso (OMS, 2010). Los cálculos de GET se muestra en la tabla VIII.

Tabla VIII*Fórmula de la OMS para el cálculo del GET.*

	Actividad muy ligera		Actividad ligera		Actividad moderada		Actividad intensa		Actividad muy intensa	
	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M
Kcal/Kg/día	31	30	38	35	41	37	50	44	58	51

Fuente: basado en el documento de la OMS, 1985.

GASTO ENERGÉTICO EN PACIENTE RECEPTORES DE TPH.

Son escasos los estudios que evalúan el gasto energético en reposo mediante calorimetría indirecta en pacientes adultos en programa de trasplante de médula ósea.

Uno de los primeros estudios publicados sobre esta cuestión fue en 1984 se determina el GER mediante calorimetría indirecta tras el TPH y no encuentran diferencias respecto al calculado mediante la fórmula de Harris-Benedict, aunque el tamaño muestral fue pequeño (7 pacientes) y no se realizó un estudio estadístico de concordancia entre pruebas diagnósticas (Hutchinson et al., 1984). Posteriormente, en 1998, se determina el GER mediante una calorimetría indirecta a pacientes que habían recibido un TPH (autólogo o alogénico) y encuentran diferencias entre los dos métodos cuando la prueba era realizada en el momento de la aplasia medular (Chamouard et al., 1998). Estos resultados concuerdan con los de otro estudio realizado en 26 niños donde refieren que el peor día de concordancia entre los dos métodos es en el día +14, en este trabajo observan una disminución progresiva del gasto energético medido por la calorimetría después del TPH y concluyen que durante el TPH existe riesgo de sobrenutrir a los pacientes; para el cálculo del gasto energético utilizaron la ecuación de Seashore si eran menores de 15 años y Harris-Benedict en los mayores de 15 años (Bechard et al., 2010)

En un ensayo clínico randomizado y doble ciego realizado en 26 niños se compara el aporte de la nutrición parenteral ajustado al 100% del gasto energético medido por calorimetría indirecta con el aporte de nutrición ajustado al 130-150% del gasto energético calculado mediante fórmula (Shofield) y aportan la misma cantidad de proteína calculada (1.5 g/Kg/peso). Encuentran la

misma pérdida de masa magra (según el DEXA) en ambos casos y menor hiponatremia y menor hiperpotasemia en el grupo que recibió el 100% del GER (Sharma et al., 2012).

Un estudio publicado recientemente realizado en 20 pacientes tras un TPH, encuentran un aumento del GER en el día +10 del TPH respecto del basal y presenta relación con el ángulo de fase, la fiebre, o la presencia de mucositis grados 1-2 (Vieira et al., 2023).

La mayoría de los estudios publicados donde se determina el gasto energético mediante calorimetría indirecta están realizados en población infantil. Los estudios realizados en adultos presentan resultados diferentes respecto a la evolución de GER o de sus factores relacionados o sobre su concordancia con las ecuaciones predictivas para el cálculo del gasto energético.

MICROBIOTA INTESTINAL.

DEFINICIÓN.

El cuerpo humano está poblado de millones de microorganismos en toda su superficie y en las cavidades que se encuentran conectadas con el exterior: como la boca, pulmones, intestino y la zona urogenital. La microbiota del tracto digestivo sobre todo se encuentra desde el ciego hasta el recto.

La microbiota intestinal es el conjunto de comunidades bacterianas que residen en el intestino. Son indispensables para el organismo humano ya que aporta genes (microbioma) y funciones adicionales a las capacidades de nuestro organismo.

Para una correcta identificación de los microorganismos, el sistema de referencia mayormente utilizado es el Manual de Bergey y sus actualizaciones (Ruan, 2013). En este manual se realiza una clasificación taxonómica, que ordena los mismos de forma jerárquica según su origen evolutivo y sus semejanzas en: dominio-reino-filo-clase-orden-familia-género-especie.

Para el estudio de las especies pertenecientes a una muestra, es preciso determinar su distribución, para ello existen múltiples formas de análisis: equitatividad (cómo de abundante es cada una de

las especies), riqueza (números de especies en una muestra), diversidad (combina riqueza y la equitatividad), dominancia (probabilidad de que dos bacterias elegida al azar en una muestra sean de la misma especie). Con el fin de unificar y universalizar los conceptos, se han propuesto dos índices:

- Índice de Shannon, para calcular la α -diversidad (es un modelo logarítmico estimado de diversidad). Valores < 2 se consideran que presentan una diversidad baja y alta cuando son > 3 . Si por ejemplo en una muestra sólo se hallase una única comunidad bacteriana de una especie, el índice de Shannon sería 0 (todas son iguales, no hay diversidad)
- Índice de Chao1, para estimar la riqueza. Es un cálculo de estimador de riqueza no paramétrico, se basa en el número total de especies, con una corrección en su cálculo para las especies escasas de una muestra. Si se tratase de una muestra de tamaño suficiente, entonces la riqueza real (número de especies) y la riqueza estimada con el índice Chao1 tenderían a ser similares.

Los términos más frecuentemente utilizados en microbiología se recogen en la Tabla IX.

Tabla IX

Definiciones comunes en microbiología.

Concepto	Definición
Microbiota intestinal	Conjunto de microorganismos que reside en el intestino.
Microbioma	Conjunto de microorganismos que colonizan un individuo.
Metagenoma	Conjunto de genes microbianos presentes en un ecosistema determinado.
Filo	Nivel de asignación taxonómica superior a clase, orden, familia, género, especie y cepa.
Enterotipo	Clasificación de la microbiota intestinal humana en tres grupos, según 3 géneros: Bacteroides (enterotipo 1), Prevotella (enterotipo 2) y Ruminococcus (enterotipo 3).
Disbiosis	Desequilibrio en la distribución, composición o función bacteriana de un determinado ecosistema en comparación con el patrón considerado como normal.
Diversidad bacteriana	La variedad y abundancia de las especies de un ecosistema.
Riqueza genética	La cantidad total de genes microbianos no redundantes presentes en un ecosistema
Genes no redundantes	Genes que no comparten misma función o que no están duplicados

Adaptado de (Robles-Alonso & Guarner, 2013)

Se estima que el colon alberga $> 10^{12}$ microorganismos, en su mayoría pertenecen al dominio bacteria (procariota), aunque también están presentes otros microorganismos como arqueas, eucariotas (levaduras y protistas) y virus. Se ha descrito que $>90\%$ de las formas del dominio bacteria pertenecen a filo Firmicutes (abundancia relativa del 65%) Bacteroidetes (abundancia relativa del 23%), ambas constituyen el 90% de las bacterias intestinales, y Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria y Verrucomicrobia (el 10% restante). A nivel de género, los más abundantes en el ser humano son Bacteroides, Faecalibacterium y Bifidobacterium, aunque su abundancia relativa es muy variable. Se han descrito entre 1.000 y 1.200 especies bacterianas diferentes a nivel intestinal, con una media por cada individuo de unas 160 especies.

En el análisis a nivel de especie, se encuentra una gran riqueza a expensas de una gran variabilidad bacteriana, de forma que se puede considerar que cada individuo contiene una “huella” intestinal única. Además, el espectro bacteriano varía desde el íleon hasta el recto y también varía entre las heces y la mucosa intestinal, de forma que se puede encontrar diferentes poblaciones dentro de un mismo individuo.

La colonización de la microbiota en el intestino se inicia durante el parto, siendo estas primeras fases cruciales para el desarrollo adecuado de la microbiota. En estas fases, la microbiota está influida por el tipo de parto, edad gestacional, alimentación inicial u exposición a antibióticos. Otros factores relacionados en el desarrollo de la microbiota son el lugar de residencia, la convivencia con otros individuos o animales o el uso de fármacos. La introducción de la alimentación sólida y la retirada de la lactancia influye de forma importante en la microbiota, y a partir de este momento, Bacteroidetes y Firmicutes pasan a ser los filos dominantes. Estudios longitudinales en adultos han demostrado que la microbiota intestinal puede verse afectada por la dieta, fármacos, viajes, frecuencia de las deposiciones, aunque las diferencias entre individuos son mucho mayores que las variaciones intraindividuales. En ocasiones estas fluctuaciones pueden ser amplias, cuando aparecen situaciones o factores “perturbadores” de la microbiota, aunque se ha observado que la flora es capaz de recuperar su patrón habitual, es decir, tiende a volver al ecosistema previo a la perturbación.

Se considera además que la diversidad bacteriana se incrementa con la edad, salvo en el envejecimiento. Se estima que un individuo sano alberga > 3.3 millones de genes microbianos a nivel intestinal, de ellos aproximadamente el 50% es común entre los individuos. De estos genes, el 98% pertenecen a bacterias y se traducen en unas 20.000 funciones diferentes.

Estudios sobre diversidad bacteriana sugieren que la microbiota intestinal puede agruparse en estados denominados como “eubiosis”, cuando existe un equilibrio adecuado de la diversidad bacteriana y no está asociado a enfermedad o “disbiosis”, cuando se altera el equilibrio de la diversidad bacteriana y se asocia a enfermedad. Para estudiar este equilibrio se han establecido 3 grupos según la proporción que existe en la flora de 3 géneros: Bacteroides (enterotipo 1), Prevotella (enterotipo 2) y Ruminococcus (enterotipo 3). Esta categorización parece independiente de sexo, edad, nacionalidad o índice de masa corporal, pero sí parece estar relacionada con el tipo de dieta. Cuando la dieta es rica en proteínas y los lípidos, entonces predomina el enterotipo 1, y cuando es rica en hidratos de carbono, predomina el enterotipo 2 (Wu et al, 2011).

VALORACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL.

En 1683, Anton van Leeuwenhoek, describió por primera vez un organismo vivo en el tracto gastrointestinal mediante su observación al microscopio, pero no fue hasta 1861, cuando Louis Pasteur, describió las bacterias intestinales anaerobias. Theodor Escherich, en 1885, realizó importantes estudios sobre la microbiota y su relación con la fisiología de la digestión. Desde entonces, el conocimiento sobre la microbiota intestinal y sus implicaciones en el organismo ha crecido de forma exponencial, debido, en su mayor parte, a la evolución de las técnicas de análisis.

Gracias a las nuevas tecnologías denominadas técnicas de secuenciación de alto rendimiento (TSAR), se ha mejorado el estudio de la colonización bacteriana del intestino humano. Previo a la llegada de esta tecnología, el estudio se realizaba mediante el cultivo en medios biológicos y esto aportaba resultados sesgados, ya que muchos subgrupos bacterianos no crecían en medios de cultivos utilizados.

La ventaja de estas nuevas técnicas es que logra una visión global del material genético presente en la muestra. Esto permite una descripción exhaustiva de los diferentes grupos que forman una comunidad bacteriana y de su abundancia relativa.

Las TSAR permiten el estudio del material genético (metagenómica). El estudio se realiza extrayendo el ADN de la muestra y amplificando y secuenciando los genes que codifican para la subunidad 16S del ARN ribosomal. El gen 16S es común a todas las bacterias y contiene regiones constantes y regiones variables, que permiten diferenciar de forma taxonómica las bacterias,

pudiendo clasificarlas en cuanto al dominio, phylum y hasta nivel de género y especie. Estas regiones del gen 16S, se comparan con las secuencias de referencia recogidas en bases de datos.

Cuando estas técnicas se combinan con otras tecnologías de la -ómica, se amplía el alcance del conocimiento hasta el estudio de propiedades funcionales o metabólicas de una comunidad bacteriana. Como es el caso de dos grandes proyectos del estudio de la estructura y funcionalidad de la flora intestinal y su relación con algunas enfermedades, como fue el Proyecto MetaHIT (2008-2012) financiado por la Unión Europea, y el *Human Microbiome Project* (2007-2016) subvencionados por el *National Institute of Health* de los Estados Unidos.

FUNCIONES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL.

La microbiota intestinal se ha relacionado con múltiples funciones claves para el organismo:

- 1) **Digestión y metabolismo:** la microbiota ejerce un papel fundamental en la digestión de los alimentos que no han sido degradados completamente por enzimas del organismo y llegan al colon al no haber sido absorbidos. El más común es la fermentación de los hidratos de carbono complejos, donde se genera ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como el ácido acético, propiónico y butírico, que son a su vez, utilizados por los enterocitos como fuente de energía o absorbidos alcanzando órganos distales y ejerciendo importantes funciones. También es conocida la importante síntesis de compuestos bioactivos como la producción de vitamina K o vitaminas del grupo B. La microbiota puede generar moléculas bioactivas a partir de la digestión de algunos compuestos, como es la producción de un compuesto con actividad estrogénica derivado de algunas isoflavonas de la soja, o compuestos tóxicos, como es la generación de trimetilamida, que se absorbe y se transforma en un compuesto relacionado con la enfermedad cardiovascular.
- 2) **Estabilización de la barrera intestinal y del sistema inmunitario:** La microbiota intestinal tiene un efecto trófico sobre la proliferación de las células epiteliales y el mantenimiento de las uniones intercelulares estrechas, de este modo, fortalece la función física de barrera del epitelio intestinal frente a la entrada de patógenos. Además se ha observado que

intervienen en la producción de la inmunoglobulina A secretora que limita el acceso de las bacterias a la mucosa, favoreciendo su eliminación. Las células dentríticas reconocen fragmentos bacterianos e interaccionan con las células B y T de las placas de Peyer, activando la producción de inmunoglobulina A, y activando la inmunidad innata o adaptativa a través de la activación o diferenciación de los linfocitos T con efecto regulador o inflamatorio y participan en el desarrollo de la tolerancia. El tracto gastrointestinal se defiende de las bacterias a través de varios mecanismos que incluyen a los enterocitos, las células entero endocrinas, células caliciformes (secretan mucina en el intestino grueso y dificultan el acceso de las bacterias al epitelio), células M (que capturan antígenos) y las células de Paneth (secretan péptidos antimicrobianos en el intestino delgado que inhiben el crecimiento de determinadas bacterias o impiden el contacto con el epitelio). A su vez, las bacterias son capaces de regular la expresión de genes que codifican la mucina o los péptidos antimicrobianos, y contribuyen a su vez a regular la adhesión, colonización o invasión microbiana. Si los microorganismos cruzan el epitelio, pueden ser fagocitados por los macrófagos de la lámina propia o interactuar con las células linfoides innatas, que están involucradas en el mantenimiento de la respuesta inmune, potenciando la inmunidad, regulando la inflamación o participando en la reparación de tejidos de la mucosa intestinal.

- 3) Relación con el sistema neuroendocrino: la microbiota intestinal o sus metabolitos, participa en la interacción del sistema digestivo con el endocrino (regulación del balance energético, metabolismo de la glucosa, la termogénesis). La microbiota además contribuye a la síntesis de ácidos biliares secundarios que a través de GLP-1, influyen de manera beneficiosa en la tolerancia a la glucosa oral (Lund et al, 2020). Se ha observado que las bacterias intestinales participan en el ritmo circadiano de los glucocorticoides, una depleción en la microbiota se ha relacionado a una hipersecreción mantenida del cortisol sistémico y a su vez, un estado de hiperglucemia, resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia. (Henaó-Mejía, 2013). También se ha relacionado con funciones que dependen del sistema nervioso (influyendo en funciones cognitivas, el apetito, el estado de ánimo o el comportamiento, en el denominado eje microbiota-intestino-cerebro). Estas interacciones se establecen por efectos de moléculas endocrinas o neuroendocrinas y a través de vías de señalización neuronal (sistema nervioso entérico y autónomo). Las moléculas principales de estas interacciones son: GLP-1, péptido tirosina-tirosina (PYY), insulina, leptina o indoles, serotonina, dopamina, ácido gamma-aminobutírico (GABA).

En los últimos años se ha expandido el conocimiento de la microbiota intestinal en la salud humana y se ha relacionado a enfermedades como la obesidad, la diabetes, procesos inflamatorios crónicos, inmunoalérgicos, procesos autoinmunes, cáncer, depresión, o enfermedades como el autismo o la esquizofrenia (Álvarez et al., 2021).

MICROBIOTA EN PACIENTES RECEPTORES DE TPH.

En los últimos años se ha observado que los pacientes receptores de TPH alogénico presenta una alteración de la microbiota caracterizada por una expansión de bacterias potencialmente patógenas y una disminución de la α -diversidad (una disminución del número de especies bacterianas y sus abundancias relativas). Los principales eventos adversos tras un TPH son la recaída, EICR, infecciones y órgano-toxicidad. Cada una de estas complicaciones, así como la supervivencia global de estos pacientes se ha relacionado con la microbiota en diversas publicaciones y aunque los mecanismos implicados aún no se conocen del todo, sí es bien conocida la relación de la microbiota con la inmunidad e inflamación (Belkaid & Hand, 2014).

Por otro lado, resulta complicado extrapolar los resultados a nivel global ya que los resultados obtenidos de cada uno de los estudios están basados en pequeñas muestras o realizados en un único centro, y la microbiota puede ser muy variable debido a las diferentes características entre las poblaciones, o según la dieta o el tratamiento recibido.

En el 2020, teniendo en cuenta las dificultades de extrapolación de los resultados se realizó un estudio multicéntrico internacional (Nueva York, Japón, Alemania y Carolina del Norte) con un total de 1362 pacientes receptores de TPH alogénico. Se obtuvieron muestras de heces en 4 ocasiones a cada paciente, antes y postTPH hasta el día +21 del TPH. Encontraron resultados similares de la microbiota intestinal en los 4 centros, la presencia de una diversidad baja de la microbiota intestinal antes del TPH se asoció a peor supervivencia, mientras que los pacientes con una diversidad alta tras el TPH, presentaron una menor mortalidad relacionada con el TPH y menor mortalidad por EICR (Peled et al., 2020).

En otro estudio previo publicado por el mismo grupo también se había descrito asociación entre la microbiota y la mortalidad. Se analizó la microbiota en 64 pacientes receptores de TPH alogénico a los 12 días tras el TPH. Aquellos pacientes con mayor diversidad presentaron una menor

mortalidad y los que presentaron abundancia relativa elevada del género *Blautia* presentaron una menor mortalidad por EICR y mayor supervivencia global. El género *Blautia* se vio disminuido en relación con el uso de antibióticos anti-anaerobios y por el uso de nutrición parenteral prolongada, iniciada desde el día 2 tras el TPH hasta la recuperación de la ingesta (Jenq et al., 2015). Resultados similares se habían descrito en un centro de Alemania donde describieron un aumento del género *Enterococcus* tras el TPH, siendo más evidente en aquellos que desarrollaron EICR intestinal aguda (Holler et al., 2014). También se ha propuesto que el análisis de la microbiota intestinal en el momento de injerto puede predecir la aparición de EICR aguda grave (Golob et al., 2017).

También se ha descrito un aumento del riesgo de bacteriemia cuando existe una dominancia bacteriana de >30% de la abundancia relativa de alguna especie, en la flora intestinal de pacientes receptores de TPH alogénico. Se recogieron muestras previo al TPH hasta 35 días después. (Taur et al., 2012). En otro estudio, se ha relacionado la mayor abundancia de *Eubacterium limosum* con el riesgo de recaída, con un seguimiento de 2 años tras un TPH alogénico (Peled et al., 2017).

Se ha observado una menor masa y diversidad de la microbiota en los pacientes con EICR aguda grave. Parece que el género *Blautia* o la familia *Ruminococcaceae* presentan una correlación negativa con la EICR aguda grave, además en este estudio se encontraron niveles de AGCC (acetato, propionato y butirato) más bajos en estos pacientes. En este estudio se propone el butirato como un posible marcador de la EICR intestinal, ya que se encontraron niveles bajos en todas las fases de la enfermedad (Payen et al., 2020).

Debido a todos estos resultados, se plantea la necesidad del desarrollo de estrategias clínicas que aporten beneficios sobre la microbiota, con el objetivo de mejorar los resultados del TPH.

Se ha relacionado la aparición de mucositis con la sepsis por translocación bacteriana y con la enfermedad de injerto contra huésped, por lo tanto, sería interesante adoptar medidas que mantengan la integridad de la barrera intestinal, en la que juega un papel muy destacado la microflora (Docampo et al., 2015).

DEFINICIÓN DE AMINOÁCIDOS.

Los aminoácidos son el componente principal de las proteínas en los organismos vivos. Se conocen más de 500 aminoácidos en la naturaleza, pero en las proteínas del ser humano existen 20 de ellos. Los aminoácidos se clasifican tradicionalmente en esenciales (AAE), si precisan ser aportados mediante la dieta; y en no esenciales (AANE), si pueden ser sintetizados por el organismo. Existen también los denominados aminoácidos condicionales, que son aquellos que en determinadas situaciones la demanda llega a ser mayor que su síntesis y deben ser aportados por la dieta.

Los requerimientos de los aminoácidos en humanos varían sobre todo en función de la etapa de la vida y en función del estado metabólico en el que se encuentre el organismo: por ejemplo, en situaciones como embarazo y lactancia o estrés oxidativo donde existe un aumento de la demanda. Los requerimientos proteicos diarios se definen como la cantidad mínima diaria para aportar la cantidad de nitrógeno y de AAE para mantener un balance proteico equilibrado y una síntesis adecuada de los metabolitos secundarios. Los requerimientos proteicos se pueden calcular mediante la medición del balance nitrogenado, ampliamente conocido, o mediante el indicador de oxidación de aminoácidos, en inglés “*indicator amino acid oxidation*” (IAAO) durante 24 horas, reconocido por la OMS como un método aceptable para el cálculo de los requerimientos o mediante modelos de oxidación de los aminoácidos mínimamente invasivos (Humayun et al., 2007).

Los rangos estimados de requerimientos proteicos de cada etapa de la vida son (Matsumoto et al., 2023):

- 1.30 g/kg peso/día en los niños.
- 0.87-2.10 g/kg peso/día en adultos:
 - 0.87-0.93 g/kg peso/día en adultos jóvenes.
 - 1.22-1.52 g/kg peso/día en mujeres embarazadas.

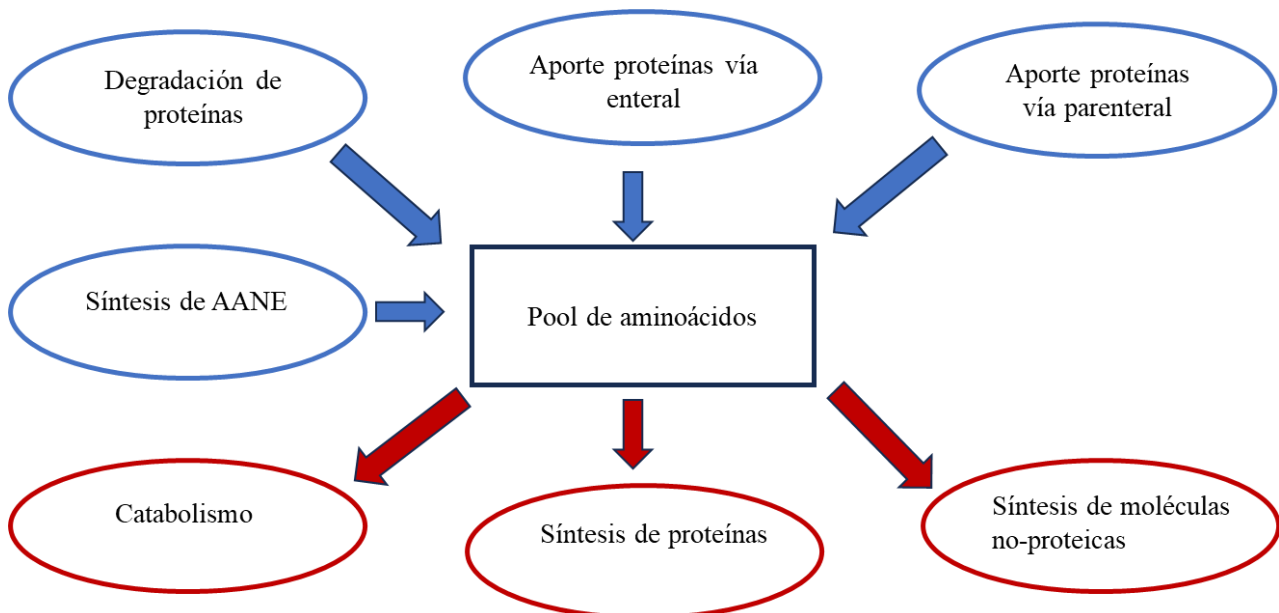
- 1.65-2.10 g/kg peso/día en atletas.
- 1.20-1.41-1.8 g/kg peso/día en atletas profesionales.
- 0.85-0.96 g/kg peso/día en personas de edad avanzada.

METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS.

Las proteínas musculares están en constante recambio con una síntesis y degradación continua de proteínas. Los aminoácidos originados en la degradación de las proteínas y los que provienen de la dieta se denominan pool de aminoácidos o pool de nitrógeno, que son todos aquellos aminoácidos que se encuentran disponibles para generar nuevas proteínas, moléculas no-proteicas y energía. En el caso de un suministro reducido de proteínas (o AA), se produce, de forma rápida y eficiente, una mayor reutilización de los AA endógenos y una reducción en la oxidación de los AA. El metabolismo de los aminoácidos se resume en la figura 3.

Figura 3

Metabolismo de los aminoácidos.



Datos adaptados de (Iacone et al., 2020)

Está aumentando el interés por el estudio de los aminoácidos y su implicación en el crecimiento la salud y en diversas patologías. Además de formar parte de la estructura de proteínas tisulares, están implicados en la formación de glucosa (gluconeogénesis), APT, ácidos grasos, son precursores de numerosas moléculas como el grupo hemo, bases de nucleótidos, moléculas de señalización (catecolaminas, neurotransmisores) o forman parte de otras moléculas ampliamente conocidas y con una gran importancia fisiológica como el óxido nítrico (NO), poliaminas, glutatión, taurina, creatinina, carnitina, hormonas tiroideas, serotonina, melanina, melatonina, además participan en las modificaciones epigenéticas (Wu G et al., 2013).

Niveles elevados de aminoácidos pueden relacionarse a la aparición de enfermedades neurológicas, cardiovasculares o de estrés oxidativo, por lo que un adecuado equilibrio entre los aminoácidos de la dieta y los niveles sanguíneos son cruciales para una adecuada homeostasis. Y a su vez, una deficiencia crónica, de uno a más AA, puede comprometer de forma importante la síntesis proteica y/o funciones vitales del organismo. Ante un aporte insuficiente de AA, se produce un aumento de la degradación de proteína muscular y con ello una reducción de la masa muscular y atrofia (Wu, 2009).

Además, estudios nutricionales han demostrado que la suplementación con diversos aminoácidos puede llegar a modular la expresión génica, intervenir en el crecimiento del epitelio del intestino (Blachier et al., 2007), de la masa muscular o en la reducción del exceso de grasa o en la regulación del sistema inmune (Bronte 2005). De estos conocimientos surge el término “aminoácidos funcionales” que son aquellos que participan y regulan rutas metabólicas en mejora de la salud, la supervivencia, el crecimiento, el desarrollo, la lactancia y la reproducción de los organismos. Estos aminoácidos funcionales incluyen: arginina, cisteína, glutamina, leucina, prolina y triptófano. La clasificación de los aminoácidos se puede ver en la tabla X.

Tabla X*Clasificación de los aminoácidos.*

Aminoácidos no-esenciales	Aminoácidos condicionalmente esenciales	Aminoácidos esenciales
Alanina	Arginina	Leucina
Ornitina	Glicina	Metionina
Asparagina	Prolina	Fenilalanina
Aspartato	Tirosina	Valina
Glutamato	Serina	Lisina
	Cisteína	Isoleucina
	Glutamina	Histidina
		Treonina
		Triptófano

Datos tomados de (Chandel et al., 2021).

Existen otras clasificaciones en base a sus propiedades: como los aminoácidos aromáticos, que incluyen un anillo aromático entre las que se encuentran la fenilalanina, triptófano, tirosina e histidina o los aminoácidos de cadena ramificada, que poseen un compuesto alifático que le otorga características hidrófobas, estos aminoácidos son la leucina, isoleucina y valina, son aminoácidos esenciales para el organismo y forman parte de las proteínas musculares.

Las rutas principales del metabolismo de los aminoácidos son:

- Participan en la glucólisis y sus metabolitos intermedios del ciclo del ácido cítrico generan los AANE y los aminoácidos condicionalmente esenciales.
- Participan en la producción de energía. Los aminoácidos libres producidos por la degradación de las proteínas celulares o de las proteínas provenientes de la dieta son desaminadas hasta NH_4 y un esqueleto de carbono. El NH_4 entra en el ciclo de la urea. El esqueleto carbonado puede dar lugar a otros metabolitos como el piruvato, acetilcoenzima A, o a intermediarios del ciclo de Krebs (como el α -cetoglutarato, succinil-CoA, fumarato y oxalacetato) que pueden oxidarse. Además, los aminoácidos son los principales sustratos

de la gluconeogénesis para la síntesis de glucosa (aminoácidos glucogénicos, los que se metabolizan a piruvato, α -cetoglutarato y oxalacetato). Otros aminoácidos tienen la posibilidad de originar cuerpos cetónicos (aminoácidos cetogénicos, que son los que producen acetilcoenzima A).

- El glutamato puede actuar tanto de donador como de receptor de nitrógeno.

Los AAE estudiados en este trabajo son:

1. Arginina: es un aminoácido sulfurado, implicado en la regeneración de tejidos y en la cicatrización. Estimula la secreción de glucagón e insulina. Además, participa en la síntesis del NO y de la citrulina (Morris 2016).
2. Leucina: es un aminoácido que estimula la segregación de insulina y regeneración de los tejidos y participa en la síntesis de proteína muscular. Interviene en la activación de linfocitos T mediante la vía mTOR (Ananieva et al., 2016).
3. Metionina: es un aminoácido sulfurado, que interviene en reacciones de lipólisis y en la regulación epigenética ya que es proveedor del grupo metil de muchos DNA e histonas metiltransferasas. Participa en la reparación del daño del ADN y de procesos carcinogénicos y probablemente en procesos neurodegenerativos. También participa en la síntesis de adrenalina, homocisteína, cisteína, creatinina y carnitina. Recientemente se ha demostrado que participa en la regulación de procesos metabólicos, en el sistema de inmunidad innata y en funciones del sistema digestivo (Martínez et al., 2017). Se ha observado que una dieta exenta en metionina afecta a la progresión de la leucemia mieloide aguda (Cunningham et al., 2022).
4. Fenilalanina: es un aminoácido aromático, que interviene en procesos fisiológicos como el hambre o la percepción del dolor a través de su interacción con las encefalinas. Es bien conocida la fenilcetonuria, una alteración congénita del metabolismo, autosómica recesiva, donde se ven afectadas las enzimas fenilalanina hidroxilasa o la dihidropterina reductasa, produciendo un acúmulo de fenilalanina y de fenilpiruvato, que son neurotóxicos produciendo daño cerebral (Matthews, 2007).
5. Valina: es un aminoácido que regula la secreción de otros aminoácidos y es una fuente de energía para los músculos (Benevenga et al., 1993).

Las principales funciones de los AANE o condicionalmente esenciales estudiados en este trabajo:

1. Alanina: un aminoácido que permite la síntesis de anticuerpos y síntesis de proteína muscular.
2. Ornitina: es precursor de la hormona del crecimiento y participa en el ciclo de la urea para la síntesis de citrulina y de la arginina (Sivashanmugam et al., 2017).
3. Glicina: es un aminoácido que participa como neurotransmisor y en la formación del Gamma-aminobutyric acid (GABA). y como parte de la estructura celular de los glóbulos rojos (Hall, 1998)
4. Prolina: es un aminoácido que participa en el desarrollo del tejido cartilaginoso, óseo y muscular. La prolina sirve como fuente de energía durante el estrés y es sintetizada desde la glutamina o el colágeno que se considera una depósito de reserva de la prolina. Se han observado niveles bajos en los grandes quemados. Recientemente se ha sugerido que a través de cambios inducidos en el metabolismo de la prolina se pueden mejorar los resultados de la terapia Chimeric antigen receptor (CAR-T) (Ye et al., 2022). Incluso se ha relacionado la prolina con el metabolismo del cáncer (Phang et al., 2015).
5. Tirosina: es un aminoácido aromático, precursor de la hormona del crecimiento, tiroideas y de la melanina y de las catecolaminas: la adrenalina, noradrenalina, dopamina (Hase et al., 2015). También se ha relacionado la tirosina con el metabolismo de las células cancerígenas. (Taddei et al., 2020).

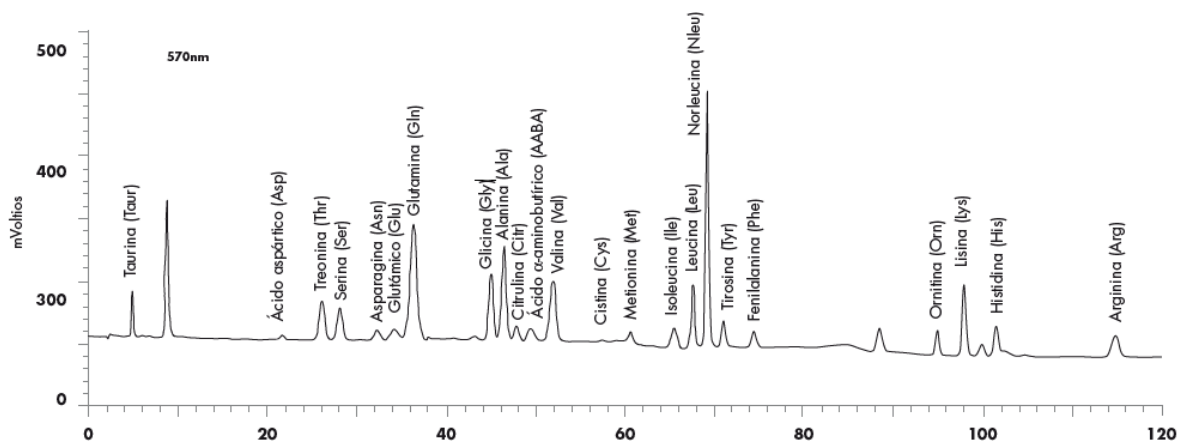
MÉTODOS DE ANÁLISIS DE LOS AMINOÁCIDOS.

La determinación cuantitativa del perfil de aminoácidos puede realizarse mediante diferentes técnicas de metabolómica, como puede ser un analizador de intercambio iónico, como la cromatografía líquida o mediante una cromatografía de gases. Durante los últimos años, se está utilizando la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) para el análisis de muestras de sangre en papel como las que se realizan en el cribado neonatal. Aunque este método tiene el inconveniente que no distingue entre aminoácidos con el mismo peso molecular. Cuando se combinan varios métodos, como, por ejemplo, asociando una cromatografía líquida a una espectrometría de masas en tándem se consigue analizar también líquidos biológicos y disminuye

el coste y el tiempo de análisis. Un cromatograma sería la representación del aminograma, separando los aminoácidos según su peso molecular y determinando su concentración (que es proporcional al pico cromatográfico según el punto isoeléctrico del aminoácido), un ejemplo se muestra en la Figura 4.

Figura 4

Ejemplo de un cromatograma.



Para determinar si hay alteraciones en los resultados de un cromatograma, es preciso definir un perfil considerado como normal, por lo que cada laboratorio debe ofrecer sus propios valores de referencia analizando un número de muestra suficientemente elevado. Los factores que más influyen en un perfil de aminoácidos es la edad y el sexo, por lo que se deberían aportar diferentes valores de referencia por edades (Aldámiz-Echevarría & Prieto, 2010).

Cuando se estudia un perfil de aminoácidos siempre debe tenerse en cuenta la situación del paciente, ya que factores como la ingesta, la inflamación, medicamentos o el estado nutricional pueden influir en los resultados. (Hisamatsu et al., 2014).

PERFIL DE AMINOÁCIDOS EN PACIENTES CON NUTRICIÓN PARENTERAL.

Durante el TPH, se prevé que un alto porcentaje de pacientes precisen un tratamiento nutricional mediante la administración de nutrientes por vía parenteral, debido a las complicaciones que surgen durante el mismo y que impiden otro acceso nutricional. Es conocido que, un adecuado aporte en cantidad y calidad de aminoácidos en la nutrición parenteral puede reducir la pérdida de masa muscular, preservarla o incluso aumentarla, además de relacionarse con otros beneficios clínicos relevantes. Los AAE que más se relacionan con la síntesis de proteínas musculares son la leucina, isoleucina y metionina (Iacone et al., 2020). Existen diferentes mezclas de aminoácidos elaboradas por la industria para su uso dentro de la nutrición parenteral. Las mezclas utilizadas más frecuentemente en Europa se pueden ver en la tabla XI.

Tabla XI

Composición de diferentes soluciones de aminoácidos utilizadas en Europa.

	Aminoven®	Sintamin®	Isopuramin®	Parentamin®	Amixal®
	10%	10%	10%	10%	10%
AAE/ AA totales	44.4	52.4	74.9	58.4	41.2
(%)					

AAE: aminoácidos esenciales. AA: aminoácidos totales de la solución.

El contenido de los aminoácidos es variable, lo recomendable sería que alcanzaran el 50% de AAE del total de aminoácidos.

Se considera que no existe la mezcla ideal de aminoácidos para cubrir las necesidades de todos los pacientes, por este motivo, se aconseja una nutrición parenteral personalizada, siempre que sea posible, adaptada a las necesidades específicas. Cuando se utilizan estas formulaciones a la dosis calculada para alcanzar 1 g/Kg de peso/día, siguiendo las recomendaciones de la OMS (WHO/FAO/UNU, 2007), se alcanzan los requerimientos para un paciente sano sin estrés metabólico, pero probablemente son insuficientes para garantizar la síntesis de proteína muscular en un paciente con necesidades de nutrición parenteral. Debido a esto, para alcanzar la dosis necesaria de AAE, se recomienda incrementar la dosis total de proteína diaria.

Por otro lado, se debe tener en cuenta que en el proceso de síntesis proteica, para general un enlace peptídico por cada 2 AA, se libera una molécula de agua, esto supone que por cada 100 g de AA equivalen a 83 g de proteína, quiere decir que para alcanzar unos requerimientos proteicos de 0.83 g/Kg de peso/día, se debería suplementar con 1 g/Kg de peso/día de AA. Por la misma razón, 100g de AA, una vez transformados en proteína, no equivalen a 400 Kcal y 16 g de nitrógeno, sino a 340 Kcal y 13 g de nitrógeno (Hoffer, 2011).

Además de tener en cuenta los requerimientos proteicos, se deben considerar los requerimientos energéticos ya que están fuertemente relacionados (Joint FAO/WHO/UNU, 1985). La energía ingerida proveniente de los hidratos de carbono y los lípidos, influyen en las necesidades de AA y viceversa, debido a que afectan al balance nitrogenado. Para realizar el cálculo de los requerimientos de los AA es necesario considerar el gasto energético total. Un adecuado aporte energético puede reducir la excreción urinaria de nitrógeno, del mismo modo, un aporte insuficiente de energía puede derivar parte de los AA a la producción de energía, aumentando la excreción urinaria de nitrógeno.

Los requerimientos de AA en pacientes con nutrición parenteral van a depender del estado nutricional del paciente (grado de desnutrición), de su situación clínica y del estrés metabólico. Los requerimientos se pueden estudiar mediante el análisis de la excreción urinaria de nitrógeno, donde se elimina aproximadamente el 65% de la pérdida total de nitrógeno en un individuo adulto sano. También se elimina nitrógeno a través de las heces (aproximadamente 12 mg/Kg de peso/día), la orina (aproximadamente unos 36 mg/Kg de peso/día). Otras pérdidas de nitrógeno son a través de otros compuestos corporales como la saliva, uñas, pelo, descamación (aproximadamente 8 mg/Kg de peso/ día). La suma de esta pérdida de nitrógeno supone unos 56 mg/Kg de peso/día, que convertidos en gramos de proteína (x 6.25), equivalen a una pérdida proteína de unos 0.35 g/Kg de peso/día. En diversos estudios, gracias a la medición de los balances nitrogenados en diferentes niveles de ingesta de proteínas en sujetos adultos sanos, han determinado que la media de los requerimiento proteicos es de 0,66 g/Kg de peso/día, con importantes variaciones interindividuales. Teniendo en cuenta 2 desviaciones estándar de la media, esto supone 0.83 g/Kg de peso/día para poder proporcionar una cantidad adecuada en la mayoría de la población. En situaciones como estados hipercatabólicos, fístulas, quemaduras, lesiones abiertas de la piel o situaciones similares con pérdida de fluidos biológicos se requiere un mayor

aporte proteico, como ocurre en los pacientes receptores de TPH, donde muchas de las complicaciones relacionadas incrementan el estrés metabólico y existe un aumento de pérdidas de nitrógeno, como consecuencia de la afectación del epitelio de las mucosas, la epidermis o por aumento de pérdidas de secreciones intestinales (vómitos, diarrea).

En el ámbito hospitalario para la estimación del nitrógeno perdido, se basa en la medición de la excreción urinaria de urea (ya que es un método accesible) y en la premisa que la urea representa el 80-90% del nitrógeno urinario (Konstantinides 1992).

Para el cálculo se utiliza la siguiente fórmula:

$$\text{Pérdida total de nitrógeno} = \underbrace{\text{Urea orina/24h (g/L)} \times 0.46}_{\text{Nitrógeno ureico}} + 4 \text{ (g)}^*$$

* 4 g es la suma de las pérdidas de nitrógeno por heces, sudor y nitrógeno no ureico en orina.

Las pérdidas aisladas de nitrógeno ureico (en 24 h) permiten calcular el grado de estrés metabólico considerando que: si es < 5 g = no estrés; 5-10 g = estrés leve; 10-15 = estrés moderado y > 15 g = estrés grave. Un balance nitrogenado adecuado se basa en que los aportes (g de proteína aportados/6.25) sean similares a las pérdidas. Cuando un balance nitrogenado se encuentra entre 2-6 g/día se considera adecuado, entre -2 y 2: equilibrado y < -2g/día se considera insuficiente.

AMINOÁCIDOS EN PACIENTES RECEPTORES DE TPH.

La respuesta metabólica al estrés en estos pacientes, la alteración de la ingesta o la disminución de la actividad física, podría alterar el perfil de aminoácidos plasmáticos, dificultar la síntesis proteica muscular o alterar las rutas metabólicas implicadas.

Se ha observado que la valina se asocia a la maduración de los monocitos derivados de las células dendríticas (Kakazu et al., 2007). La leucina y la valina se ha relacionado a la maduración de los linfocitos T (Calder et al., 2006). Otros autores han encontrado relación en el perfil de aminoácidos del paciente previo a la terapia de acondicionamiento y el riesgo de EICR: alanina, aspartato, glicina, serina, treonina presentan niveles alterados previo al trasplante en los pacientes que desarrollan a posteriori esta complicación. (Reikvam et al., 2016), también se ha visto estas alteraciones previo al TPH y los pacientes que desarrollan el síndrome de fuga capilar sistémica.

En otro estudio publicado recientemente, se analizó un perfil de AA pre-TPH alogénico y no encontraron ninguna relación entre sus niveles y el riesgo de EICR aguda o crónica (Siamakpour-Reihani et al., 2022).

Diversas situaciones pueden alterar el perfil de aminoácidos. Algunas de las situaciones más frecuentes que se observan en pacientes receptores de un TPH y su alteración en el perfil de aminoácidos se resumen en la tabla XII.

Tabla XII

Situaciones asociadas a una alteración en los niveles plasmáticos de aminoácidos.

	Alteración en el perfil de aminoácido
Ayuno 1-2 días	Disminuye alanina
Déficit de vitamina B12 o ácido fólico	Aumenta homocisteína
Obesidad	Disminuye la glicina
Enfermedad hepática	Aumenta aa aromáticos: tirosina fenilalanina Disminuyen aa de cadena ramificada: leucina, isoleucina, valina
Leucemia aguda avanzada	Aumentan todos los aminoácidos
Leucemia aguda en tratamiento	Aumenta glicina, aspartato, treonina y serina
Fallo renal	Disminuyen fenilalanina y valina en orina Disminuye histidina, leucina, valina, isoleucina, serina
Ciclosporina A	Aumenta homocisteína

aa: aminoácidos. Basado en (Aldámiz-Echevarría & Prieto, 2010).

Un conocimiento más profundo de estos aspectos podría optimizar el tratamiento nutricional en estos casos

CITRULINA EN PACIENTES RECEPTORES DE TPH.

La citrulina, un aminoácido no proteico producido principalmente por los enterocitos del intestino delgado. Debido a que no forma parte de proteínas estructurales en el organismo, sus niveles plasmáticos dependen de la ingesta y de la masa enterocitaria y de su función, por lo que se considera un biomarcador de síndrome de intestino corto o de fallo intestinal. (Lutgens et al., 2005). Se recomienda utilizar como punto de corte 20 $\mu\text{mol/L}$, por su mayor sensibilidad y especificidad para detectar fallo intestinal (Fragkos et al, 2018).

Los estudios de los niveles de citrulina en paciente receptores de TPH son escasos, la mayoría de ellos se han realizado en terapia mieloablativa, probablemente porque se asocia a mayor riesgo de daño intestinal, o en TPH alogénicos, por el riesgo de EICR intestinal tanto agudo como crónico, Existen escasas publicaciones que analicen los niveles de citrulina en ambos tipos de TPH (alogénico y autólogo) o en ambos tipo de acondicionamiento (mieloablativa y de intensidad reducida) (van der Velden et al., 2013) (Rashidi et al., 2018).

Gracias a estos estudios la citrulina también se ha propuesto como un buen marcador de daño intestinal o de mucositis inducido por la terapia de acondicionamiento (Derikx et al., 2009). (Blijlevens et al., 2004), observando los mismos resultados en población pediátrica en régimen de TPH (Gosselin et al., 2014). Los valores de citrulina son mínimos en el día +7 del TPH con una recuperación posterior en el día +28. Los pacientes que reciben nutrición enteral presentan mayores niveles de citrulina que los que reciben NPT y se ha encontrado una correlación inversa con el uso de la NPT en este tipo de pacientes (Rashidi et al., 2018).

Algunos pacientes presentan citrulina bajas previo al TPH, esto se ha relacionado con el uso de melfalán o citarabina en altas dosis recibidos en los tratamientos quimioterápicos previos al TPH. Además, los pacientes que presentan niveles bajos de citrulina antes del trasplante presentan un

mayor riesgo de EICR intestinal y de mortalidad no relacionada al TPH (Hueso et al., 2018) incluso se ha propuesto la citrulina como un marcador subrogado para identificar pacientes de alto riesgo para presentar EICH agudo (Hueso et al., 2017). En otro estudio se ha propuesto la citrulina y la albumina como marcadores de mucositis en terapias mieloablativas o de intensidad reducida (van der Velden et al, 2013)

En una revisión sistemática publicada recientemente en busca de biomarcadores para el manejo de la desnutrición en pacientes receptores de TPH, describen la citrulina como el mejor marcador y proponen su monitorización durante el TPH, incluso post-TPH. (Morello et al., 2021)

DEFINICIÓN DE ACILCARNITINAS.

Las acilcarnitinas son metabolitos de los ácidos grasos, son moléculas formadas por un grupo acil-CoA conjugado con L-carnitina (C:0), una amina sintetizada en el hígado, riñones y cerebro a partir de dos aminoácidos esenciales, la lisina y la metionina u obtenida de la dieta. La principal función de la L-carnitina es actuar como regular de los niveles de Acyl-coenzima A, de los aminoácidos de cadena ramificada o del exceso de los grupos acilo, además de participar en la oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria y en los peroxisomas. La principal causa de déficit de carnitina son los errores congénitos del metabolismo, pero también se ha visto disminuida en disfunción miocárdica o en fallo renal. Su aporte se utiliza como tratamiento en estas enfermedades para mejorar la función miocárdica o disminuir las complicaciones intradialíticas. También se ha encontrado evidencias de que el aporte de L-carnitina puede mejorar la capacidad al ejercicio.

Por otro lado, la principal función de las acilcarnitinas es el transporte de grupos acil desde el citosol al interior de las mitocondrias o los peroxisomas para su oxidación y producción de energía. Participan en muchas rutas de producción de energía, una de ellas es la β -oxidación de los ácidos grasos, que representan una importante fuente de energía, especialmente en situaciones de estrés metabólico (Indiveri et al., 2011). La producción de energía es significativa, con una producción entre $7n-6$ moléculas de ATP por cada acilcarnitina, donde n es el número de carbonos-acil. Los órganos más dependientes de esta vía son el corazón, el músculo esquelético y el hígado.

Muchas de estas acilcarnitinas se ven alteradas en determinados errores congénitos del metabolismo (ECM) (Santra & Hendriksz, 2010), que afectan a la β -oxidación o alteraciones mitocondriales o de la actividad de los peroxisomas (Knottnerus et al., 2018). Una característica común de estas enfermedades es la hipoglucemia cetósica en el ayuno, también se asocian a dolor muscular, hipotonía, neuropatía periférica, hepatopatía, miocardiopatía dilatada o hipertrófica, arritmias cardíacas o muerte súbita. El cribaje neonatal precoz o prueba del talón, permite la detección de estos defectos (Wanders et al., 2020). Estos pacientes presentan elevación de los ácidos grasos libres, niveles bajos de carnitina y un perfil alterado de acilcarnitinas y ácidos orgánicos en orina.

El método de análisis de las acilcarnitinas es el mismo que para los aminoácidos, mediante diferentes técnicas de matabolómica, aunque en la actualidad no existen rangos de referencia de la normalidad determinados para cada una de ellas, ya que los rangos de normalidad difieren según las diferentes publicaciones científicas de referencia. (*Human Metabolome Database*, 2023)

CLASIFICACIÓN DE ACILCARNITINAS.

El papel fisiológico de las acilcarnitinas se describió por primera vez en 1962 en roedores, al inicio hacia 2018, se habían catalogado unas 80 acilcarnitinas diferentes, (Wishart et al., 2018). En la actualidad se conocen unas 1240 acilcarnitinas en el cuerpo humano, recogidas en base de datos: *Human Metabolome Database*. (Wishart et al., 2022).

La clasificación de las acilcarnitinas puede diferir según diferentes grupos de opinión (Ratnayake & Galli, 2009, Kimura et al., 2020). Las acilcarnitinas se pueden clasificar mediante:

- 1) Longitud de la cadena en base el número de átomos de carbono.
 - a. Cadenas cortas: contienen entre 2-5 átomos de carbono y se denominan: C:2-C:5.
 - b. Cadenas medias: contienen entre 6-12 átomos de carbono y se denominan C:6-C:12.

- c. Cadenas largas: contienen entre 13-20 átomos de carbono y se denominan C:13-C:20.
 - d. Cadenas muy largas: contienen > 21 átomos de carbono (C:>21).
- 2) Según el grado de saturación de la fracción del ácido graso:
- a. Saturado
 - b. Insaturado: en algunos ECM se acumulan este tipo de acilcarnitinas.
 - i. Monoinsaturadas
 - ii. Poliinsaturadas
- 3) Según la configuración de la fracción del ácido graso:
- a. Cis
 - b. Trans
- 4) Según la estructura química de la fracción acilo:
- a. Fracción alifática de ácidos grasos de cadena líneas
 - b. Fracción de ácidos grasos de cadena ramificada
 - c. Fracción de ácidos orgánicos cíclicos
- 5) Según la molécula que sustituya la fracción de ácidos grasos: puede ser sustituida por grupos químicos, como los grupos hidroxilo o carboxilo.
- 6) Según el origen de la fracción del acilo: en su mayoría provienen del metabolismo de los ácidos grasos, pero también pueden originarse de aminoácidos como la leucina, valina, isoleucina o de subproductos de los hidratos de carbono o de los cuerpos cetónicos (Soeters et al., 2012).

Hay que destacar que en ocasiones una acilcarnitina se puede clasificar al mismo tiempo en diferentes categorías, por ejemplo, existen acilcarnitinas de cadena corta de cadena ramificada dicarboxilica (3-metilglutarilcarnitina) o una acilcarnitina de cadena larga, insaturada hidroxilada (3-hidroxiocetadecenoilcarnitina). La nomenclatura se realiza de la siguiente forma: C(número de átomos de carbono) seguido de “:”, seguido del “número: saturación del ácido graso: 0 para

insaturados, 1 M monoinsaturados, 1 I poliinsaturados, 2: saturados”, seguido de “-OH” si presenta un grupo hidroxilo o “-DC” si presenta un grupo dicarboxilo.

A continuación se detallan las acilcarnitinas en función de la longitud de su cadena.

1. Las acilcarnitinas de cadena corta (ACCC) (C:2-C:5): son las más abundantes del cuerpo humano, representan el 80% del total de acilcarnitinas, Las implicaciones más importantes de ACCC se describen en la tabla XIII

Tabla XIII

Acilcarnitinas de cadena corta según base de datos “Human Metabolome Database”.

Nomenclatura	Acilcarnitinas de cadena corta	Importancia
C2:0	L-Acetilcarnitina	<p>Es la acilcarnitina la más abundante en el plasma y participa en la producción de energía y aporta grupos acetil para la síntesis de acetilcolina.</p> <p>Se encuentra elevada en sangre en algunos ECM, en cáncer colorectal, en la diabetes tipo 1 y 2, insuficiencia cardíaca, mieloma e insuficiencia cardíaca.</p> <p>Se encuentra disminuida en algunos ECM, en la enfermedad de Alzheimer, depresión mayor, síndrome de fatiga crónica, hepatocarcinoma, enfermedad coronaria.</p>
C3:0	Propionilcarnitina	<p>Se encuentra elevada en sangre en ECM como la acidemia metilmalónica, en obesidad, diabetes, déficit de cianocobalamina C, insuficiencia cardíaca crónica, diastólica y sistólica.</p> <p>Se encuentra disminuida en sangre en la fiebre mediterránea familiar o en la diabetes tipo2</p> <p>Se encuentra disminuida en orina en la obesidad</p>
C4:0	Butirilcarnitina	<p>Se encuentra elevada en sangre en algunos ECM como la aciduria glutárica 2, en el fallo cardíaco, hígado graso no alcohólico, obesidad.</p> <p>Se encuentra disminuida en sangre en la celiacía, infarto cerebral agudo. Se encuentra disminuida en orina en la obesidad y en algunos ECM.</p>
C5:0	Isovalerilcarnitina	<p>Se encuentra elevada en sangre en la degeneración exudativa de la mácula asociado a la edad, en la obesidad, en el infarto cerebral agudo, fallo cardíaco.</p>

ECM: errores congénitos del metabolismo. Datos tomados de (Dambrova et al, 2022; *Human Metabolome Database*, 2023)

2. Acilcarnitinas de cadena media (ACCM) (C6-C12): son menos abundantes que las anteriores pero hay descritas hasta 476 en las bases de datos. Principalmente derivan de la esterificación de la L-carnitina. Tras su síntesis se transporta a la mitocondria y se metaboliza en dióxido de carbono y agua. Los niveles de estos aminoácidos varían entre los diferentes fluidos del organismo, y se han visto alterados en algunos ECM y en enfermedades cardiovasculares, en la diabetes o en cáncer. Las implicaciones más importantes de las ACCM se describen en Tabla XIV.

Tabla XIV

Acilcarnitinas de cadena media según base de datos “Human Metabolome Database”.

Nomenclatura	Acilcarnitinas de cadena media	Importancia
C6:0	Hexanoilcarnitina	Se encuentra elevada en sangre en algunos ECM, psoriasis, en la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, fiebre mediterránea familiar, diabetes gestacional. Se encuentra disminuida en sangre en la celiaquía.
C:7	Heptanoilcarnitina	
C8:0	L-Octanoilcarnitina	Se encuentra elevada en sangre en ECM, en enfermedades inflamatorias intestinales, diabetes gestacional, diabetes tipo2, enfermedades cardiovasculares. Se encuentra disminuía en sangre en la ECM, celiaquía, cáncer de mama, hepatocarcinoma, cirrosis, enfermedad coronaria
C9:0	Nonanoilcarnitina	Se encuentra elevada en sangre en la psoriasis. Se encuentra disminuida en sangre en la obesidad
C10:0	Decanoilcarnitina	Se encuentra elevada en sangre en ECM, enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad, sobrepeso, diabetes tipo2, enfermedad cardiovascular.

		Se encuentra disminuida en fenilcetonuria, celiacía, cáncer colorectal, carcinoma esofágico, enfermedad inflamatoria intestinal, infarto cerebral hemorrágico.
		Se encuentra disminuido en orina en sobrepeso y carcinoma renal
C12:0	Dodecanoilcarnitina	Se encuentra aumentado en sangre en ECM, enfermedades cardiovasculares
		Se encuentra disminuido en celiacía, psoriasis, hemorragia intracraneal.
		Se encuentra disminuido en orina en carcinoma renal.

ECM: errores congénitos del metabolismo. Datos tomados de (Dambrova et al, 2022, *Human Metabolome Database*, 2023)

3. Acilcarnitinas de cadena larga (ACCL) (C13-C20): son producidas por la esterificación de la L-carnitina con un cadena larga de ácidos grasos, que han sido obtenidos mediante la dieta o generados de novo desde la lipogénesis. Se han descrito unas 533, sus principales funciones transportar estos ácidos grasos de cadena larga a la mitocondria (Reuter & Evans, 2012). Las principales patologías donde se han visto niveles alterados de estas acilcarnitinas son en algunos ECM y en las enfermedades cardiovasculares. Las implicaciones más importantes de las ACCL se describen en Tabla XV.

Tabla XV

Acilcarnitinas de cadena larga según base de datos “Human Metabolome Database”.

Nomenclatura	Acilcarnitinas de cadena larga	Importancia
C14:0	Tetradecanoilcarnitina	Se encuentra elevada en sangre en algunos ECM, privación del sueño, en la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares. Se encuentra disminuida en sangre en la celiaquía y en síndrome de fatiga crónica.
C16:0	L-Palmitoilcarnitina	Se encuentra elevada en sangre en ECM, diabetes tipo2, enfermedades cardiovasculares, hígado graso no alcohólico, obesidad, Se encuentra disminuída en sangre en la ECM, celiaquía, psoriasis y en la hemorragia intracraneal. Se encuentra elevado en heces en la cirrosis.
C18:0	Estearoilcarnitina	Se encuentra elevada en sangre en algunos ECM, síndrome de fatiga crónica, hipertensión pulmonar y en enfermedades cardiovasculares. Se encuentra disminuida en sangre en algunos ECM y hemorragia intracraneal.

ECM: errores congénitos del metabolismo. Datos tomados de (Dambrova et al, 2022; *Human Metabolome Database*, 2023)

- Acilcarnitinas de cadena muy larga (ACCML) ($C > 21$): son producidas por la esterificación de la L-carnitina con un cadena de ácido graso con más 20 átomos de carbono. Se han descrito 183 de ellas. Proviene de la alimentación y son sintetizadas en el citoplasma y son metabolizadas por los peroxisomas. De sus productos se pueden formar ACCC y ACCM que sí entran en la mitocondria para participar en la β -oxidación (Ferdinandusse et al., 2004). En algunos ECM o en defectos de los peroxisomas se ha observado su acúmulo.

METABOLISMO DE LAS ACILCARNITINAS.

Las acilcarnitinas pueden ser sintetizadas en la mitocondria salvo algunas de ellas en los peroxisomas (Hunt et al., 2012). En condiciones normales, la homeostasis de la carnitina se mantiene debido a 3 mecanismos: biosíntesis, absorción de fuentes dietéticas y recaptación a nivel renal mediado por el transportador de cationes orgánicos tipo 2.

La carnitina se utiliza como sustrato para la producción de acilcarnitinas por la enzima carnitina-aciltransferasa (Ramsay et al., 2001). Por este motivo es frecuente la utilización de carnitina como tratamiento para enfermedades donde existe un acúmulo de las acilcarnitinas. Para que un ácido graso pueda ser incorporado a una acilcarnitina, primero debe ser activado en su respectivo éster de acil-CoA, mediante la acil-CoA sintetasa (Grevengoed et al., 2014). El acetil-CoA es un producto de múltiples reacciones catabólicas que se genera predominantemente en la mitocondria en procesos como la glucólisis, la β -oxidación o el catabolismo de aminoácidos de cadena ramificada.

El metabolismo de las acilcarnitinas cambia según el metabolismo de los ácidos grasos, que a su vez se ven modulados por los periodos de ingesta o ayuno a través de vías de señalización de la insulina. Se ha observado un aumento de las concentraciones plasmáticas de las acilcarnitinas de cadena media y larga durante el ayuno, debido al aumento de las tasas de lipólisis y de oxidación de los ácidos grasos (Liepinsh et al., 2014).

Las acilcarnitinas pueden ser vertidas desde múltiples órganos o tejidos. Los órganos que más aportan acilcarnitinas al torrente circulatorio son el corazón, el músculo esquelético y el hígado. Se ha visto que durante el ejercicio aumenta en el plasma ACCL con origen cardiaco o del músculo esquelético, pero esto no ocurre en reposo (Xu et al., 2016). Se ha observado que el corazón es el principal órgano que contribuye al aumento de los ACCL en el plasma, el corazón y el músculo esquelético a las ACCM y el hígado a las ACCC.

ACILCARNITINAS EN PACIENTES RECEPTORES DE TPH.

En los últimos años han aumentado el interés y las publicaciones sobre el estudio de las acilcarnitinas y su implicación en importantes enfermedades como la enfermedad cardiovascular (McCoin et al., 2015), la diabetes (Adams, S. et al., 2009; Schooneman et al., 2013) la depresión,

enfermedades neurológicas o algunos cánceres. El perfil de las acilcarnitinas se ha propuesto como un posible biomarcador de diagnóstico y pronóstico en el hepatocarcinoma. (Li et al, 2019). También se ha propuesto la carnitina, como un posible tratamiento para disminuir el desarrollo de algunas enfermedades neurológicas (Maldonado et al., 2020).

Respecto a los pacientes receptores de TPH, existen escasas publicaciones donde se analice de forma exhaustiva el perfil de acilcarnitinas.

En el 2020 se publicó un artículo donde se analizaron los perfiles metabólicos de 20 pacientes que reciben un TPH alogénico, 10 pacientes randomizados a cada grupo: un grupo de intervención (que incluía dieta oral, suplementos nutricionales orales, la colocación de una sonda nasoyeyunal en los días 3-5 post-TPH y una NPT cuando no se alcanzaban requerimientos nutricionales) Vs. un grupo control (basado en NPT). El perfil metabólico estudiado fue amplio, entre los diferentes moléculas estudiaron 6 acilcarnitinas: C4:0 y cetoroil, ximenoil, lignoroil, nervonoil, deoxioil-carnitinas. No encontraron diferencias entre ambos grupos previo al TPH. A las 3 semanas del TPH encontraron que el grupo de intervención, que había recibido nutrición enteral, presentó niveles más bajos de todas las acilcarnitinas y menores niveles de tirosina respecto al grupo control que no habían recibido nutrición enteral. En el grupo de NPT, encontraron niveles más bajos de ácidos grasos y de marcadores mitocondriales, pero lo relacionaron a que este grupo presentó un menor aporte energético y no alcanzaron los requerimientos nutricionales objetivo. En ambos grupos, NE y en NPT, de los ácidos biliares secundarios, sin encontrar diferencias en los niveles de bilirrubina (Tvedt et al, 2020).

Otros autores han encontrado relación en el perfil metabólico del paciente previo a la terapia de acondicionamiento y el riesgo de EICR (Reikvam et al., 2016) o el síndrome de fuga capilar sistémica (Reikvam et al., 2015). Las acilcarnitinas C4:0 y C3:0 presentan niveles alterados previo al trasplante en los pacientes que desarrollan a posteriori estas complicaciones.

En un estudio publicado recientemente se ha relacionado la EICR aguda, con niveles más bajos de AACL pre-TPH: C14-OH/C12-DC, C14:1-OH que los que no presentan EICR (OR 0.24, 0.35, respectivamente). En cambio, pacientes con EICR crónica se ha encontrado niveles de ACCM Pre-

TPH, como el C5-DC, más elevados (OR 4.97, IC 95% 1.49-21.99) relacionándolo como un marcador de estrés oxidativo (Siamakpour-Reihani et al., 2022). En este estudio también encontraron que pre-TPH los pacientes < 30 años presentaron menores niveles de ACCM y de ACCL que los > 50 años, planteando la posibilidad que los pacientes mayores presentan una β -oxidación incompleta de los ácidos grasos. Estos resultados concuerdan con los resultados de un estudio donde se observa un aumento en los niveles de acilcarnitinas en las personas mayores sanas con una posible relación entre una disfunción mitocondrial y el envejecimiento. (Jarrell et al., 2020).

3 JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

En los últimos años se han publicado diferentes estudios relacionados con aspectos nutricionales en pacientes que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos; sin embargo, la desnutrición continúa siendo un problema grave, ya que puede afectar a la mitad de estos pacientes.

Por tanto, un estudio prospectivo en pacientes receptores de TPH basado en el estudio del gasto energético junto con el análisis del perfil metabólico (aminoácidos y acilcarnitinas) y que incluya los cambios en la composición de la microbiota intestinal, permitiría definir mejor la fisiopatología y los factores relacionados con la desnutrición, con el fin de poder perfeccionar el tratamiento nutricional y con ello mejorar la supervivencia de estos pacientes.

HIPÓTESIS

Los pacientes que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos experimentarán cambios en el gasto energético en reposo, en la microbiota intestinal y en los niveles plasmáticos de aminoácidos y de acilcarnitinas durante su tratamiento, y cuyo conocimiento permitirá optimizar el tratamiento nutricional de estos pacientes.

5 OBJETIVOS

OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es analizar los cambios evolutivos en el gasto energético, en la microbiota intestinal y en los niveles séricos de los aminoácidos y acilcarnitinas en pacientes receptores de TPH.

OBJETIVOS GENERALES.

- Evaluar de forma longitudinal las variaciones del gasto energético en reposo mediante calorimetría indirecta.
- Analizar las variaciones de la microbiota intestinal en estos pacientes durante el trasplante de médula ósea.
- Analizar la evolución del perfil de aminoácidos y acilcarnitinas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Evaluar la concordancia del gasto energético en reposo mediante calorimetría indirecta con el valor obtenido con las ecuaciones predictivas recomendadas en las guías clínicas de nutrición para este tipo de pacientes.
- Estudiar la evolución de los parámetros antropométricos y los cambios en la composición corporal mediante DEXA, en los pacientes receptores de TPH.
- Analizar la incidencia de la desnutrición de los pacientes mediante la utilización de los criterios GLIM.
- Evaluar si el tipo de TPH condiciona cambios específicos en la microbiota intestinal.
- Evaluar la influencia de la exposición a antibióticos de amplio espectro en la microbiota intestinal en pacientes receptores de TPH.
- Evaluar las posibles diferencias en la concentración de los diferentes aminoácidos en los pacientes receptores de TPH que reciben nutrición parenteral o dieta oral.

- Analizar la evolución de los niveles de citrulina tras el TPH.
- Evaluar si el tipo de TPH condiciona cambios específicos en los niveles de citrulina.

6 METODOLOGÍA

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio observacional longitudinal, donde se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes que precisaron ingreso en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea (UTMO) del Hospital General Universitario Gregorio Marañón para trasplante alogénico o autólogo de progenitores hematopoyéticos durante el periodo comprendido entre enero 2016 y abril 2018.

Considerando el carácter descriptivo y exploratorio del estudio, se tuvieron en consideración los siguientes aspectos para el cálculo del tamaño muestral:

1. Tamaños muestrales de estudios similares
2. Disponer de una muestra de oportunidad apropiada para la obtención de datos relevantes.
3. El número de trasplantes realizados en la UMTO en años previos al inicio del estudio.

Con estas premisas, se estimó que un tamaño muestral de 30 pacientes sería apropiado. Finalmente, y asumiendo un 25% de pérdida de pacientes, muestras, etc. se incluyeron 40 pacientes.

La recogida de datos o la realización de las pruebas se realizó en 5 ocasiones durante el seguimiento, en función del día en el que se realiza la infusión de progenitores hematopoyéticos, considerado como “día 0”. Los datos se recogieron cumpliendo con la metodología que realiza el servicio de Hematología que es similar a las publicaciones previas en este tipo de pacientes.

Los tiempos para la recogida de la información fueron:

1. Día “Pre-ingreso”: se realizó dentro de la semana previa al ingreso. Dado que los pacientes recibieron el trasplante a los 7 días de ingresar, por lo que las determinaciones iniciales se

recogieron entre los días -14 y -7 (D-14 y D-7) de la infusión de progenitores hematopoyéticos. Esta recogida de datos se realizó de forma ambulatoria.

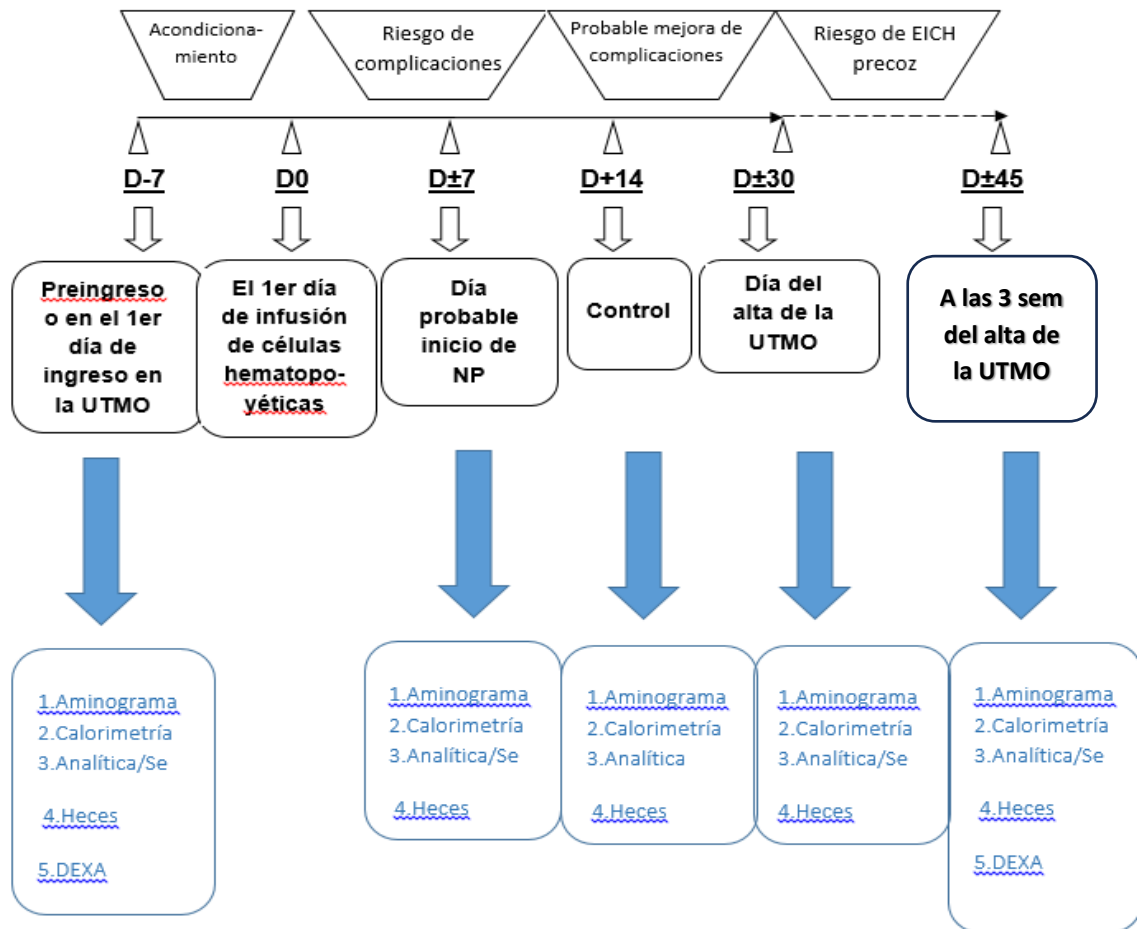
2. Día “+7”: Se realizó el 7º día desde la infusión de progenitores hematopoyéticos, con el paciente ingresado.
3. Día “+14”: Se realizó el 14º día desde la infusión de progenitores hematopoyéticos, con el paciente ingresado.
4. Día “Alta hospitalaria”: se realizó en las 24-48 horas antes del alta, con el paciente ingresado.
5. Día “Post-ingreso”: se realizó entre la tercera y la cuarta semana tras el alta hospitalaria, de forma ambulatoria.

El primer control se realizó cerca del ingreso para poder obtener los datos más veraces posibles de paciente ambulatorio, disminuyendo así posibles sesgos en la alimentación o ambiente que pudieran influir en los resultados de las pruebas si el paciente se encontraba ingresado. Los 3 siguientes controles se realizaron con el paciente hospitalizado con el objetivo de obtener datos del paciente durante el ingreso. Se eligieron los días +7 y +14 ya que es en este periodo donde se estima probable el inicio de complicaciones o la necesidad de un tratamiento nutricional. Como penúltimo control se eligió el día cercano al alta (24-48h antes del alta hospitalaria), independientemente de la duración de los días del ingreso. El último control, se estableció entre la segunda y tercera semana del alta hospitalaria, para poder obtener los datos de un paciente de nuevo en un ambiente ambulatorio similar al pre-ingreso y con el tiempo suficiente para poder detectar cambios en las pruebas realizadas.

El día 0, el día del trasplante, no se realizó ninguna medición ni recogida de datos. En la figura 5 se puede ver la planificación de recogida de datos.

Figura 5

Planificación de recogida de datos del estudio.



RECLUTAMIENTO DE PACIENTES.

GRUPO DE ESTUDIO.

Pacientes adultos receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos que cumplieran los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes del servicio de Hematología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón que fueran a recibir un trasplante alogénico o autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Pacientes con edades comprendidas entre 18 y 75 años
- Aceptación de participar en el estudio mediante firma del consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes con algún tipo de resección gastrointestinal previa, pacientes embarazadas o pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal.
- Aquellos que no cumplieran con algún criterio de inclusión.

Para el reclutamiento de los pacientes se realizó una entrevista vía telefónica y/o personal en la consulta de Nutrición de aquellos candidatos a TMO, Durante la misma, se informó sobre el estudio y se analizó si se cumplían los criterios de inclusión o de exclusión y se les ofreció su libre participación en el estudio. Se entregó un documento con información del estudio en papel (Anexo 1) y aquellos que aceptaban el mismo se procedía a la firma del consentimiento informado (Anexo 2). Si el paciente aceptaba la participación en el mismo, se organizó una cita previa al ingreso para el inicio de las pruebas diseñadas para el estudio.

RECOGIDA DE DATOS.

La recogida de datos se realizó a través de la entrevista con el paciente, la revisión de las historias clínicas o mediante la realización de las diferentes pruebas diagnósticas.

Los datos se recogieron s en formato papel y en formato digital. A partir del cuaderno de recogida de datos (Anexos 3 y 4) se construyó una base de datos electrónica en formato *Excel* y se transfirieron a una base del programa SPSS para su análisis estadístico.

De cada sujeto se obtuvieron las siguientes variables de la entrevista y de la historia clínica del paciente: demográficas, datos oncohematológicos, parámetros antropométricos, registro dietético, tratamiento nutricional (dieta oral, SNO/NE/NPT), parámetros nutricionales analíticos.

De cada sujeto se recogieron las siguientes variables a través de la realización de pruebas diagnósticas: estudio de la composición corporal mediante la realización de un DEXA, estudio del gasto energético en reposo mediante la realización de una calorimetría indirecta, estudio de la microbiota mediante el análisis de muestras de heces y estudio de los aminoácidos y acilcarnitinas mediante el análisis metabólico de una muestra de sangre capilar.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.

VARIABLES GENERALES Y DEMOGRÁFICAS.

Los datos fueron recogidos por personal de la Unidad de Nutrición o personal de la UTMO antes del ingreso, durante su estancia hospitalaria en la UTMO y al alta.

Se recogieron los siguientes datos de la historia clínica:

- Datos sociodemográficos: edad, sexo.
- Antecedentes personales de patologías previas médicas y quirúrgicas.
- Presencia de Diabetes mellitus
- Presencia de patología tiroidea.

VARIABLES ONCOHEMATOLÓGICAS.

- Indicación del TPH:
 - a. Leucemia Mieloide Aguda (LMA)
 - b. Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)
 - c. Linfoma no Hodgkin (LNH) / Linfoma de Hodgkin (LH) / Leucemia Linfática Crónica (LLC) /granulomatosis
 - d. Mieloma Múltiple (MM)
 - e. Síndrome Mielodisplásico (SMD)
 - f. Síndrome Mieloproliferativo Crónico (SMPC): Mielofibrosis /Policitemia Vera/Trombocitosis esencial/Leucemia mielomonocítica crónica: (LMMC).
- Líneas de tratamiento oncológicas previas: n° de líneas de quimioterapia previas al TPH.
- N.º y tipo de trasplantes previos.
 - a. Ninguno
 - b. Trasplante autólogo de células sangre periférica. (TASPE)
 - c. Trasplante alogénico de donante no emparentado (TDNE) o de donante emparentado
- Estado de la enfermedad antes del TPH
 - a. Enfermedad activa o en progresión
 - b. Remisión parcial
 - c. Remisión completa
- Índice de comorbilidades (índice de Sorrow)

- a. Puntuación 0-2
- b. Puntuaciones ≥ 3
- Riesgo asociado al trasplante mediante el *Disease Risk Index* (DRI):
 - a. Bajo
 - b. Intermedio
 - c. Alto
 - d. Muy Alto
- Tipo de terapia de acondicionamiento
 - a. Terapia de acondicionamiento de intensidad reducida: *reduced-intensity conditioning* (RIC)
 - b. Terapia de acondicionamiento mieloablativa: *myeloablative conditioning* (MAC)
- Tipo de trasplante
 - a. Alogénico
 - b. Autólogo
- Tipo de profilaxis de EICR en los TPH-alogénicos.
 - a. no precisan profilaxis
 - b. Ciclofosfamida (CyPT), ciclosporina A (CsA) y micofenolato de mofetilo (MMF)
 - c. CyPT, tacrolimus y MMF
- Exitus durante el estudio.
- Número de días de ingreso: número de días desde el ingreso hospitalario hasta el alta.
- Infecciones:
 - Hemocultivos positivos y el organismo asociado. La extracción de hemocultivos se realizó por el personal de enfermería de la Unidad de TPH, según los protocolos habituales.
 - Infecciones por Citomegalovirus (CMV).
 - Infecciones por *Clostridioides difficile*.

- Días de antibióticos de amplio espectro.
- Grado de mucositis
- Depositiones de características líquidas, según tipo 7 de la escala Bristol.

VARIABLES ANALÍTICAS.

Se recogieron los siguientes datos antes del ingreso, durante su estancia hospitalaria en la UTMO, al alta y a las 3 semanas del alta:

1. Muestra venosa sanguínea (recogidas según metodología habitual, protocolos y por el personal de enfermería de la UMTO). Los rangos de normalidad y las unidades están recogidas en el (Anexo 5). En el siguiente estudio hemos considerado:
 - Alteraciones del hemograma: hemoglobina, plaquetas, neutrófilos por encima o por debajo del rango de normalidad
 - Hiperglucemia: Según los criterios de la ADA (Elsayer et al., 2023): glucosa ≥ 126 mg/dl en ayunas.
 - Diabetes Mellitus: Según los criterios de la ADA (Elsayer et al., 2023): hemoglobina glicosilada $\geq 6,5\%$
 - Hipertransaminasemia o hiperbilirrubinemia: Elevación de transaminasas por encima del límite superior de la normalidad y/o bilirrubina > 1.1 mg/dl.
 - Insuficiencia renal: elevación de los niveles de creatinina por encima del límite superior de la normalidad o un filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min.
 - Complicaciones en los pacientes que recibían nutrición parenteral
 - a. Hiperglucemia: elevación de la glucosa > 140 mg/dl según las recomendaciones de las guías de control glucémico de pacientes que reciben nutrición parenteral en el ámbito hospitalario (Thibault et al., 2021).
 - b. Alteraciones de la bioquímica hepática: Elevación de transaminasas por encima del límite superior de la normalidad y/o bilirrubina > 1.1 mg/dl.

- c. Hipertrigliceridemia: elevación de los triglicéridos por encima del valor de la normalidad.
 - d. Alteraciones iónicas: descenso o elevación de los iones: sodio, potasio, fosfato y magnesio respecto al rango de normalidad de estos.
- Alteraciones del perfil tiroideo: TSH y T4-libre por encima o por debajo del rango de normalidad.
 - Datos analíticos compatibles con inflamación: niveles elevados de PCR por encima del límite superior de la normalidad. Niveles de albúmina.
2. Muestra capilar: Niveles de aminoácidos y acilcarnitinas inferior o superior al rango de normalidad. Muestra recogida por el personal de la Unidad de Nutrición.

VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS.

1. Recogidas mediante la exploración física por el personal de la Unidad de Nutrición: los datos fueron registrados durante los 5 controles del estudio.
- Peso (Kg) habitual (previo al ingreso) y en el momento del control.
 - Talla (m)
 - IMC (Kg/m^2) = $\text{Peso}/\text{talla}^2$. Considerando los siguientes puntos de corte: Bajo peso: $\text{IMC} < 18.5$, normopeso: $\text{IMC } 18.5\text{-}24.9$, sobrepeso: $\text{IMC } 25\text{-}29.9$, obesidad grado I: $30\text{-}34.9$, obesidad grado II: $\text{IMC } 35\text{-}39.9$, obesidad grado III: $\text{IMC } 40\text{-}49.9$.
 - Porcentaje de pérdida de peso (PPP) = $(\text{peso habitual} - \text{peso actual})/\text{peso habitual} \times 100$
2. Datos de composición corporal, recogidos mediante la realización de un DEXA, realizado por el personal de la Unidad de Nutrición: Se realizó la prueba antes y después del ingreso, es decir en dos ocasiones durante el estudio.
- masa total (Kg) (MT)
 - masa grasa (Kg) (MG)
 - porcentaje de masa grasa (%) = $\text{MG (Kg)} / \text{MT (Kg)}$

- masa magra (Kg) (MM)
- compartimento mineral óseo (Kg) (CMO)
- masa libre de grasa(Kg) = *Free fat mass* (FFM)
- Índice de masa grasa = *Fat mass index* (FMI) = FM/talla²
- Índice de masa libre de grasa = *Free fat mass index* (FFMI)= FFM/talla².
- Percentil de FFMI según los puntos de corte propuestos en para la población adulta sana (Coin et al, 2012)
- Masa magra apendicular (MM_a).
- Índice de masa magra apendicular = MM_a/IMC.
- Baja masa magra: (MM_a/talla²< 7,26Kg/m² en hombres y < 5,25Kg/m² en mujeres). (Cederholm et al., 2019).
- Obesidad sarcopénica: criterios de baja masa magra, asociado a % masa grasa corporal $\geq 28\%$ en hombres y $\geq 40\%$ en mujeres. (Baumgartner et al., 2004).

VARIABLES DIETÉTICAS/NUTRICIONALES.

Antes del ingreso, durante la estancia hospitalaria en la UTMO, al alta y a las 3 semanas del alta se recogieron los siguientes datos por personal de la Unidad de Nutrición:

1. Recogido mediante un registro dietético de 24 horas: calorías totales ingeridas(Kcal/día) y calorías totales según el peso corporal (Kcal/peso/día), cantidad de hidratos de carbono (HC) registrado mediante: (g totales/día y % de las calorías HC sobre las calorías totales/día), cantidad de proteínas (Pt) registrado mediante (g totales/día y % de las calorías Pt sobre las calorías totales/día) y (g de Pt/Kg de peso/día), cantidad de lípidos (Lip) registrados mediante: (g totales/día y % de las calorías de Lip sobre las calorías totales/día), cantidad total de ácidos grasos saturados (mg/día), cantidad total de ácidos grasos monoinsaturados (mg/día), cantidad total de ácidos grasos poliinsaturados (mg/día), cantidad total de colesterol (mg/día), cantidad total de fibra (g/día), cantidad total de agua (ml/día).

2. Recogido de la anamnesis y según la etiqueta nutricional de los suplementos nutricionales orales: toma de suplemento (si/no), calorías ingeridas provenientes de suplemento nutricional (Kcal/día) y las Pt, HC, Lip o fibra (g/día) provenientes de la toma del suplemento nutricional.
3. Recogido de la historia clínica del paciente y según la etiqueta nutricional de las bolsas de nutrición parenteral: administración de nutrición parenteral (si/no), calorías aportadas provenientes de la bolsa de nutrición parenteral (Kcal/bolsa/día), cantidad administrada de las Pt, HC y Lip provenientes de la nutrición parenteral (g/bolsa/día) y cantidad de oligoelementos y vitaminas administradas provenientes de la bolsa de nutrición parenteral (mEq/bolsa/día)
4. Datos obtenidos de las siguientes fórmulas, utilizando las variables dietéticas/nutricionales y las variables de gasto energético:
 - Kcal totales recibidas = suma de calorías administradas por vía oral ± parenteral. (Kcal ingeridas de la dieta oral ± Kcal ingeridas de la toma de suplementos nutricionales orales ± Kcal administradas por vía parenteral).

$$\text{Kcal totales recibidas} = \text{Kcal (dieta)} \pm \text{Kcal (SNO)} \pm \text{Kcal (NPT)}$$

- Porcentaje de kcal recibidas en 24h respecto al gasto energético total (calculado según el peso del paciente).

$$\% \text{ Kcal recibidas}_{\text{GET_peso}} = \text{Kcal totales recibidas (Kcal)} / \text{GET_peso (Kcal)} \times 100$$

- Porcentaje de kcal recibidas en 24h respecto al gasto energético total (calculado según las mediciones del gasto energético en reposo de la calorimetría y ajustado por la actividad física)

$$\% \text{ Kcal recibidas}_{\text{GET_GER}} = \text{Kcal totales recibidas (Kcal)} / \text{GET_GER} \times 100$$

VARIABLES DE GASTO ENERGÉTICO.

Antes del ingreso, durante la estancia hospitalaria en la UTMO, al alta y a las 3 semanas del alta se recogieron los siguientes datos por personal de la Unidad de Nutrición mediante la realización de una calorimetría indirecta.

1. Datos obtenidos de la realización de una calorimetría indirecta: Gasto energético en reposo al día (GER_CI) (Kcal/día)

2. GER según el peso y la masa magra (MM) (Kg) obtenida mediante la realización del DEXA:
 - Gasto energético en reposo medido por calorimetría según el peso del paciente (GER/Peso) (Kcal/día/Kg)
 - Gasto energético en reposo medido por calorimetría según MM obtenida de la realización del DEXA del paciente (GER/MM) (Kcal/día/Kg)

3. GET según el peso del paciente y el GET según los resultados del GER de la calorimetría indirecta (GER_CI). Los cálculos están basados en las recomendaciones de las guías de nutrición o publicaciones previas al estudio (Bozzetti et al., 2009). Debido a que la actividad física no fue medida ni cuantificada por ningún método, se utilizaron las recomendaciones de coeficiente de actividad física recomendado por la OMS (Recomendaciones Mundiales Sobre Actividad Física Para La Salud, 2010). Según esta clasificación los pacientes pre y post-ingreso realizaron una actividad física clasificada como ligera y durante el ingreso como sedentaria (1,2).
 - GET basado en el peso del paciente: GET_peso ajust (Kcal/día):
 - GET estimado mediante el GER calculado con la CI y ajustado con un coeficiente de actividad física: GET_GER (Kcal/día):

Los cálculos para estimar el gasto energético total se recogen en la tabla XVI.

Tabla XVI*Métodos para la estimación del gasto energético total.*

	Pre-ingreso	D+7	D+14	Día del alta	Post-ingreso hospitalaria
GET_peso ajust ^a (Kcal/día)	Peso x 30	Peso x 25	Peso x 25	Peso x 25	Peso x 30
GET_GER ^b (Kcal/día)	GER x 1,2	GER	GER	GER	GER x 1,2

 Peso (Kg).

^a(Recomendaciones Mundiales Sobre Actividad Física Para La Salud, 2010)

^b(Bozzetti et al., 2009)

VARIABLES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL.

Antes del ingreso, durante la estancia hospitalaria en la UTMO, al alta y a las 3 semanas del alta se recogieron muestras de heces por personal de la Unidad de Nutrición y se analizaron las siguientes variables:

- qPCR = Log n° copias bacteria totales.
- Distribución de las bacterias según filo, familia y género de cada muestra recogida
 - Filo: Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes, Proteobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia.
 - Familia y el género.
- Diversidad (medido mediante el índice de Shannon) y riqueza (medido mediante el índice de Chao1) de cada muestra recogida.

VARIABLES DEL ESTUDIO DE AMINOÁCIDOS Y ACILCARNITINAS:

Antes del ingreso, durante la estancia hospitalaria en la UTMO, al alta y a las 3 semanas del alta se recogieron muestras de sangre capilar por personal de la Unidad de Nutrición y se analizaron las siguientes variables:

1. Aminoácidos (AA). Los aminoácidos estudiados respecto a los aminoácidos más importantes en el ser humano se recogen en la tabla XVII.

Tabla XVII

Clasificación de los aminoácidos.

Aminoácidos no-esenciales	Aminoácidos condicionalmente esenciales	Aminoácidos esenciales
Alanina	Arginina	Leucina
Ornitina	Glicina	Metionina
Asparagina	Prolina	Fenilalanina
Aspartamo	Tirosina	Valina
Glutamato	Serina	Lisina
	Cisteína	Isoleucina
	Glutamina	Histidina
		Treonina
		Triptófano

aminoácidos estudiados en nuestro trabajo.

Los niveles obtenidos se consideraron disminuidos o elevados en función del rango de normalidad para cada uno de ellos, salvo para la citrulina en cuyo caso se consideraron como niveles inferiores a $< 20 \mu\text{mol/L}$ como un marcador de fallo intestinal y $< 10 \mu\text{mol/L}$ como marcador de atrofia vellositaria difusa (afectación de duodeno-yeyuno-íleal) (Crenn et al, 2003). Los rangos de normalidad de los aminoácidos se recogen en la tabla XVIII.

Tabla XVIII

Valores de normalidad de los aminoácidos aportados por el laboratorio de metabolómica.

Aminoácidos	Rango de normalidad (μmol/L)
Alanina	139-639
Arginina	2,45-51,1
Citrulina	3,72-39,4
Glicina	132-903
Leucina	68,3-306
Metionina	9,68-42
Ornitina	35,6-316
Fenilalanina	31,8-103
Prolina	88,1-329
Tirosina	31,5-249
Valina	54,5-272

2. Acilcarnitinas. Las acilcarnitinas estudiadas en este trabajo fueron:

1. Carnitina libre (C:0).
2. Acetilcarnitina (C:2).
3. Propionilcarnitina (C:3).
4. Butirilcarnitina (C:4).
5. Isovalerilcarnitina (C:5).
6. Hexanoilcarnitina (C:6).
7. Octanoilcarnitina (C:8).
8. Decanoilcarnitina (C:10).
9. Dodecanoilcarnitina (C:12).
10. Tetradecanoilcarnitina (C:14).
11. Palmitoilcarnitina (C:16).

12. Esteroilcarnitina (C:18).

Los niveles de acilcarnitinas se consideraron disminuidos o elevados en función del rango de normalidad para cada uno de ellos. Los rangos de normalidad de las acilcarnitinas se recogen en la tabla XIX.

Tabla XIX

Valores de normalidad para las acilcarnitinas aportados por el laboratorio de metabólica.

Acilcarnitinas	Rango de normalidad ($\mu\text{mol/L}$)
C:0	6,03-49,4
C:2	6,82-62,1
C:3	0,46-5,70
C:4	0,07-0,84
C:5	0,04-0,58
C:6	0,02-0,15
C:8	0,02-0,18
C:10	0,02-0,26
C:12	0,03-0,37
C:14	0,06-0,52
C:16	0,49-6,99
C:18	0,24-2,01

DESCRIPCIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS Y ALMACENAMIENTO DE MUESTRAS.

CALORIMETRÍA INDIRECTA.

Se realizó por el personal de la Unidad de Nutrición utilizando un equipo Fitmate RMR de calorimetría indirecta. Este equipo ha sido validado para medir el consumo de oxígeno (VO_2) en tiempo real (cada 30 segundos) y para la predicción del consumo máximo de oxígeno con un protocolo de submáxima mediante un sistema cerrado. Lleva un sensor de oxígeno tipo galvánico, su rango de medición es de 0-22%. La precisión es de $\pm 0.02\%$. El flujómetro es una turbina bidireccional de 0-50L/m. Resistencia de flujo: $<0.7 \text{ cm H}_2\text{O/l/sol/s} \pm 2 \%$ de exactitud. Exhibe mensajes de advertencia y control de calidad si hay errores durante la prueba. Se trata de una prueba no invasiva y considerada como técnica de referencia para el estudio del gasto energético en reposo. Los pacientes fueron previamente informados de las características de la prueba y de las condiciones óptimas para su realización (Anexo 6).

- a. Las hojas de registro fueron completadas por el personal de la Unidad de Nutrición
- b. los pacientes permanecieron en ayunas y sin realizar ejercicio físico las 12 h previas a la prueba, y con la mínima medicación posible.
- c. La calorimetría consta de una mascarilla que cubre la zona nasal y bucal de manera hermética ajustada mediante tiras con velcro. La mascarilla se conecta a la máquina de la calorimetría dejando entrar y salir aire ambiente a través de un filtro donde se realizan las mediciones.
- d. Antes de iniciar las mediciones, los pacientes deben permanecer en decúbito supino, relajados y respirando con la mascarilla conectada al dispositivo durante unos 15-20 minutos previo al inicio de la medición. El total la duración de la prueba es de 35-40 minutos aproximadamente.
- e. Los datos obtenidos fueron procesados por el software del propio equipo COSMED Srl[®]

MUESTRA DE HECES.

Las muestras de heces fueron recogidas por los pacientes y/o cuidadores o por el personal de enfermería de la UTMO unas 24-48h antes del día del control del resto de pruebas del estudio, que se realizaban el mismo día. Los pacientes fueron previamente informados de las características de la recogida de heces y de las condiciones óptimas para su realización (Anexo 6).

- a. El material para su recogida y su conservación fue aportado al paciente por personal de la Unidad de Nutrición. (Instrucciones para la recogida de heces (Anexo 7), 2 botes de muestras de heces, cuchara de madera para la recogida de la muestra, una bola isotérmica para el transporte al hospital).
- b. Los pacientes recogieron las heces en un recipiente seco y limpio o sobre papel aluminio, evitando la mezcla con orina y/o agua. Tras el lavado de manos con jabón y la colocación de los guantes, recogieron unos 50cc en cada envase.
- c. Para conservar la muestra hasta su entrega, los botes se etiquetaron y se cubrieron con papel aluminio con posterior congelación en un congelador habitual (domicilio o en la Unidad de TPH) y conservándose allí hasta el día de la recogida por el personal de la Unidad de Nutrición.
- d. Posteriormente el personal de la Unidad de Nutrición codificó, trasladó y conservó las muestras a -80°C en un ultracongelador del hospital (Ultracongelador Glacher de NUAIRE®).
- e. En dos tiempos, en la mitad y al finalizar el estudio, se procedió al traslado de las muestras en neveras de poliestireno con hielo seco a la Unidad Mixta de Investigación en Genómica y Salud de la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de Valencia (FISABIO) donde se procedió al aislamiento del DNA, a la secuenciación del gen 16S mediante dos RUNS para la anotación taxonómica y taxonómica comparada. Los datos fueron analizados mediante herramientas bioinformáticas. Para el análisis de la muestra fecal se emplearon un kit de purificación de ADN y ARN MasterPure Complete (Epicenter), un Fluorómetro Qubit® 2.0 (Life Technology®) y el equipo de secuenciación y amplificación MiSeq ILLUMINA.
- f. Bioinformática y análisis de la microbiota: Se realizó una serie de pasos de control de calidad de las secuencias obtenidas. El primer paso se centró en la limpieza de las secuencias, y para ello se eliminaron los extremos de secuencias que no llegan a la calidad de Q20. El procesado

y análisis de las secuencias se realizó utilizando el programa QIIME (versión 1.9.0). Las secuencias quiméricas y las secuencias que no pudieron alinearse también se eliminaron del conjunto de datos. Las secuencias que no pudieron clasificarse para un nivel de dominio “Bacteria”, o que fueron clasificadas como Cianobacterias y/o Cloroplastos, fueron eliminadas del conjunto de datos, ya que probablemente representan material vegetal ingerido. Las secuencias se agruparon en OTUS “Operational Taxonomic Units (Unidades Taxonómicas Operacionales) con un 97% de identidad y las secuencias representativas se clasificaron taxonómicamente (Desde filo hasta género) empleando la base de datos Green Genes 16S RNA ribosomal. Se obtuvieron las abundancias relativas (%) para cada una de las muestras. Posteriormente, se obtuvieron los índices de alfa-diversidad (Chao1 y Shannon). El índice Chao1 indica el número de especies en una comunidad, mientras que el índice de Shannon es una medida de diversidad, informa del número de especies y su abundancia relativa de una muestra.

DETERMINACIÓN DE AMINOÁCIDOS Y ACILCARNITINAS.

La recogida de la muestra para el análisis de aminoácidos y acilcarnitinas se realizó por el personal de la Unidad de Nutrición implicada en el estudio. Los pacientes fueron previamente informados de las características de la prueba y de las condiciones óptimas para su realización (Anexo 6).

- a. Se recogió una muestra de sangre capilar de un dedo de la mano utilizando una lanceta de incisión (Quikheel de BD Microtainer[®]), desinfectando con Clorhexidina 2% la zona previa al pinchazo. Se realizó por personal de la Unidad de Nutrición
- b. La gota de sangre era recogida mediante goteo en una hoja de papel absorbente (PerkinElmer[®] 226), sin tocar el papel para no contaminar la muestra. El papel absorbente fue aportado y recogido por personal de la Unidad de Nutrición.
- c. Las muestras se enviaron al Laboratorio de Cribado Neonatal del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, donde se realizó su análisis mediante una espectrometría de masas en tándem (MS/MS), de triple cuadrupolo, con ionización por electrospray. Consta de dos espectrómetros conectados en serie y separados entre sí por una celda de colisión , denominados: Q1-Q2-Q3. Esta técnica se fundamenta en la obtención de iones a partir de

moléculas en fase gaseosa, una vez obtenidos estos iones, se separan según su masa y su carga (m/z). Esto permite identificar y cuantificar simultáneamente diferentes compuestos.

- d. Para su procesado se empleó el kit NeoBase TM Non-derivatized MSMS de PerkinElmer (ref: 3040-0010) fabricado por PerkinElmer Life and Analytical Sciences[®], Wallac Oy.
- e. Las muestras de sangre en papel se incuban con una solución de trabajo que contiene metanol y compuestos utilizados para este tipo de técnicas (estándares internos deuterados) que se corresponden con los aminoácidos y acilcarnitinas a analizar.
- f. Para el procedimiento analítico no se requiere derivatización (proceso que si es necesario en otro tipo de técnicas de metabolómica) tras la incubación. El eluato obtenido (sustancias que migran a través del lecho de la fase estacionaria en un sistema de cromatografía líquida) se transfiere a las microplacas específicas para su uso en el espectrómetro de masas.
- g. La recopilación de resultados se realiza mediante la monitorización de reacciones múltiples.

ANALÍTICA SANGUÍNEA.

Las analíticas fueron extraídas por el personal de enfermería de la UTMO.

- a. Los pacientes realizaron ayuno de 12 horas de duración, con el mínimo tratamiento posible.
- b. La extracción y almacenaje fueron realizados según los protocolos de la Unidad de TPH y por el personal de enfermería del hospital hasta su análisis en el laboratorio. Los datos de la analítica se extrajeron desde la historia clínica electrónica. (Anexo 5)

INGESTA DIETÉTICA, SUPLEMENTOS NUTRICIONALES ORALES Y NUTRICIÓN PARENTERAL.

Las hojas de registro dietético fueron completadas por el paciente y/o cuidadores y almacenadas y procesadas por el personal de la Unidad de Nutrición cualificado para ello.

- a. El material (documento en papel y las instrucciones) para su recogida se aportó a los pacientes por el personal de la Unidad de Nutrición (Anexo 8).
- b. Registro dietético: se indicó la recogida de un registro dietético de 24 horas. Los pacientes entregaron las hojas completadas con todas las comidas (registrando cantidades y los alimentos cocinados pesados en crudo) o bebidas ingeridas a lo largo de esas 24 horas. Se recomendó elegir un día que fuese lo más similar a su dieta oral habitual. La ingesta dietética fue revisada por personal de la Unidad de Nutrición, con experiencia para ello para minimizar los sesgos inherentes a la técnica. Y fue calibrada mediante el software informático Dietsource 3.0[®]
- c. Dieta oral: durante su estancia hospitalaria, ellos pacientes recibieron una dieta oral elaborada en el mismo centro, de baja carga bacteriana. En caso de hiperglucemia, diarrea o disfagia, la dieta se ajustaba según indicación del médico de la UMTO o de Nutrición, según los protocolos habituales de la UTMO (Anexo 9).
- d. Suplementos nutricionales orales: en caso de toma de suplementos nutricionales, el personal de la Unidad de Nutrición recogió los datos sobre el tipo de suplemento, composición y la cuantía, a través del registro dietético de 24 horas que realizaba el paciente.
- e. Nutrición parenteral: cuando los pacientes no alcanzaban el 60% de los requerimientos por vía oral mediante la dieta o la toma de suplementos nutricionales orales o precisaban ayunas, se valoraba la administración de una nutrición parenteral constituida de forma individualizada y pautada por el personal médico de la Unidad de Nutrición y elaborada en el servicio de Farmacia siguiendo las condiciones de asepsia para la elaboración de una nutrición parenteral y ajustada según los requerimientos y las recomendaciones de las guías clínicas (Anexo 10). La nutrición parenteral podía ser modificada de forma diaria de acuerdo con la situación clínica o analítica de los pacientes, salvo los fines de semana, que las bolsas de nutrición eran preparadas desde el viernes. En aquellos pacientes que precisaron iniciar una nutrición parenteral en sábado o domingo, se utilizó, para esos días, una nutrición parenteral comercial “ready to use” (Smoffkabiven[®] 1000 ó 1500 ml) pautada por los médicos de la UTMO y en caso de continuar con la misma, esta nutrición se modificaba por una nutrición personalizada durante la siguiente semana. Los datos de la nutrición parenteral fueron recogidos mediante la historia clínica del paciente o su prescripción electrónica y almacenados y codificados por el personal de la Unidad de nutrición. La composición de la solución de aminoácidos que se utiliza en la elaboración de la nutrición parenteral fue la utilizada en la práctica habitual del centro. (Anexo 11)

- f. Siguiendo las recomendaciones de las guías europeas de nutrición vigentes al inicio del estudio, se utilizó Dipeptiven® que contiene alanina y glutamina (82/134,6mg/ml) respectivamente para alcanzar las recomendaciones del aporte de glutamina en los pacientes receptores de TPH, añadiendo un 20% del nitrógeno aportado en la NP, en forma de glutamina, oscilando la dosis entre 12-14g de glutamina/día.

ANTROPOMETRÍA Y DEXA.

Las hojas de registro de medidas antropométricas y los resultados del DEXA fueron completadas, almacenadas y procesadas por el personal de la Unidad de Nutrición cualificado para ello.

- a. Las hojas de registro fueron completadas por el personal de la Unidad de Nutrición (Anexos 3 y 4)
- b. Para la valoración antropométrica se procedió a pesar a los pacientes en una báscula de precisión de la Unidad de Nutrición, a todos los pacientes en la misma báscula, salvo durante el ingreso que se realizó con la báscula de la Unidad de TPH. Los pacientes se pesaron y midieron descalzos, con los talones juntos y la cabeza colocada siguiendo el plano horizontal de Frankfort.
- c. Para la evaluación de la composición corporal, los pacientes fueron colocados en decúbito supino sobre la camilla del DEXA siguiendo las especificaciones propias de la técnica, durante unos 7-10 minutos. El DEXA fue realizado por personal de la Unidad de Nutrición cualificado para ello.
- d. El DEXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) utilizado fue un equipo Lunar iDexa (General electric®), situado en el propio centro hospitalario.
- e. Los datos obtenidos fueron procesados por el software del propio equipo Core 2009®.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El estudio estadístico se realizó utilizando el paquete SPSS Statistics (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Las variables descriptivas se expresan como medias y desviación estándar o por medianas y rango intercuartílico, según si presentaban o no una distribución normal. Las variables cualitativas se expresan como frecuencia y porcentajes.

La comparación de grupos para variables continuas se realizó utilizando la prueba de Mann-Whitney o T-Student eligiendo el más adecuado en función del número de casos en cada grupo y su distribución. Para comparar variables cualitativas pareadas se utilizó la prueba exacta de McNemar.

La valoración de la concordancia entre dos pruebas se realizó mediante el gráfico de Bland-Altman.

La comparación de medidas cuantitativas repetidas en el tiempo se realizó mediante t-Student o Wilcoxon, según fuera conveniente.

Para analizar la evolución de una variable en el tiempo se utilizaron modelos lineales mixtos.

La asociación entre variables cualitativas se realizó utilizando la prueba chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher, según fuera conveniente. Para el estudio de relación entre variables se utilizó en coeficiente de correlación de Pearson o en coeficiente de Spearman, según fuera conveniente.

Se utilizó un análisis de regresión lineal múltiple para evaluar la influencia de determinadas variables sobre resultados claves de la presente tesis. Mediante este análisis se determinaron los coeficientes de relación con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%.

Para todas las pruebas se aceptó un valor de significación del 5%. El procesamiento y análisis de los datos se realizará mediante el paquete STATA 15.0.

ASPECTOS ÉTICOS.

Este estudio se realizó respetando los principios y las normas éticas básicas que tienen su origen en la actual revisión (versión revisada de Fortaleza, 2013) de la Declaración de Helsinki aprobada por la Asamblea Médica Mundial, el Convenio de Oviedo, y con los requisitos reguladores vigentes recogidos en la legislación española (normativa básica: Ley 29/2006 de 26 de Julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios y Ley 14/2007 de 3 de julio, de investigación biomédica; y específica: orden SAS 3470/2009). Asimismo, el presente estudio se ajustó a la normativa específica de la Comunidad Autónoma de Madrid.

El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Investigación y Ensayos Clínicos con medicamentos (CIEm) del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. (Anexo 12)

En cuanto a la confidencialidad de los datos, la información recogida para el estudio se trató siguiendo lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (así como en su reglamentación posterior) y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, normativa básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Se permitieron las monitorizaciones, auditorías, revisiones del CEIm del Hospital General Universitario Gregorio Marañón e inspecciones reguladoras relacionadas con el estudio, facilitando el acceso directo a los documentos/datos originales. El investigador principal fue responsable de mantener un registro actualizado de los sujetos relacionando sus datos personales (nombre y apellidos, fecha de nacimiento y número de historia clínica) con el número que les había sido asignado en este estudio para permitir el seguimiento de los sujetos y la coordinación del estudio. Este registro se conservará en la más estricta confidencialidad en el centro de estudio, de modo que tan sólo el investigador y otros miembros del equipo investigador tendrán un conocimiento completo de la identidad del sujeto.

Los investigadores del estudio declararon no tener intereses particulares o financieros ni de otro tipo.

7 RESULTADOS

RESULTADOS

En este estudio se ha analizado la evolución clínica y de diferentes parámetros nutricionales de los pacientes receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos antes, durante y a las 3 semanas del alta hospitalaria.

El apartado de “Resultados” se divide en cuatro bloques:

- Descripción de la muestra.
- Descripción y análisis de los aportes nutricionales realizados a los pacientes, de la antropometría y de la composición corporal.
- Descripción y análisis del gasto energético.
- Descripción y análisis de la microbiota intestinal.
- Descripción y análisis de los niveles de aminoácidos y acilcarnitinas.

DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.

En este estudio se incluyeron 41 pacientes programados para trasplante de progenitores hematopoyéticos entre enero del 2016 y abril del 2018 de forma consecutiva, finalizando la recogida de datos en junio 2018, a las 3 semanas de la última alta hospitalaria.

Se excluyó 1 paciente que una vez firmado el consentimiento expresó su deseo de revocar el mismo antes de realizar ninguna prueba o recogida de datos. De los 40 pacientes que firmaron el consentimiento, 2 finalizaron el estudio de forma precoz. Uno de ellos por empeoramiento clínico, finalizando el seguimiento tras el control del día (+ 7) del trasplante y falleciendo a los 23 días del trasplante asociado a fallo del injerto e infección y otro de ellos tras los primeros análisis del día (-7) por decisión propia. Se analizaron todos los datos recogidos de los 40 pacientes en el estudio estadístico hasta el abandono.

La edad de los pacientes fue de 52,8 (DE10.67) años, con un rango entre 26 y 69. El 52.5% eran mujeres. La mayoría de los pacientes recibió un trasplante alogénico (72.5%) y el resto (27.5%) autólogo. La terapia de acondicionamiento mieloablativa fue administrada al 100% de los autólogos y al 50% de los alogénicos. Los pacientes estuvieron ingresados durante 35.8 (DE13.2) días, con un rango entre 19 y 78 días. La recogida de datos en el post-ingreso se realizó a los 23.8 (DE11.5) días del alta del TPH, con un rango entre 8 y 54 días.

Al ingreso, un 20% de los pacientes presentó un riesgo alto o muy alto según el índice DRI y un 47.5% pacientes presentó un índice de Sorrow elevado (≥ 3), ambos relacionados con peor supervivencia tras el TPH. Sólo 1 paciente falleció durante el estudio, en el día 23 tras el TPH. El fallo del injerto tras el TPH ocurrió en 4 pacientes (7%). El 92% de los pacientes que presentaron un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 500/\text{mm}^3$ durante ≥ 3 días, lo realizaron en el día 16 con un rango entre 10 y 26 días. Los datos de los pacientes y las características del trasplante se recogen en la tabla XX.

Tabla XX

Características de los pacientes y del trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Parámetro	Nº pacientes (%)
Edad	
< 30	2
30-60	27
>60	11
Sexo	
Mujer	19 (52.5)
Hombre	21 (47.5)
Diagnóstico principal	
Linfoma no H/ Linfoma de H/LLC/Granulomatosis	14 (35)
LMA	8 (20)
MM	7 (17.5)
SMD	4 (10)

Parámetro	Nº pacientes (%)
SMP	4 (10)
LLA	3 (7.5)
Régimen de acondicionamiento	
RIC	14 (35)
MAC	26 (65)
Tipo de TPH	
Autólogo	29 (72.5)
Alogénico	11 (27.5)
Profilaxis EICR	
No precisan	11 (27.5)
CyPT, CsA, MMF	24 (60)
CyPT, Tacrolimus	5 (12.5)
Líneas previas	
0	1 (2.5)
1	15 (37.5)
2	15 (37.5)
3	7 (17.5)
6	2 (5)
Nº y tipo de TPH previo	
Ninguno	32 (80)
1 TAPSE	5 (12.5)
2 TAPSE	1 (2.5)
TDNE	2 (5)
HCT-CI (Sorrer)	
Bajo: 0	7 (17.5)
Intermedio: 1-2	14 (35)
Alto: ≥ 3	19 (47.5)

Parámetro	Nº pacientes (%)
DRI	
Bajo	13 (32.5)
Intermedio	19 (47.5)
Alto	6 (15)
Muy alto	2 (5)
Estado previo	
Remisión completa	10 (25)
Remisión parcial	8 (20)
Enfermedad activa	22 (55)
Injerto de neutrófilos tras el TPH	37 (92)

H: Hodgkin, LLC: leucemia linfática crónica, LMA: leucemia mieloide aguda, MM: mieloma múltiple, SMD: síndrome mielodisplásico, SMP: síndrome mieloproliferativo, LLA: leucemia linfática aguda, RIC: intensidad reducida, MAC: mieloablativa, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, EICR: enfermedad de injerto contra receptor, CyPT: ciclofosfamida, CsA: ciclosporinaA, MMF: micofenolato de mofetilo, TAPSE: trasplante de células de sangre periférica, TDNE: trasplante de donante no emparentado, HCT-CI: *hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index*, DRI: *disease risk index*

Aparte de la nutrición parenteral, se administraron otros tratamientos de forma individualizada según las necesidades y siguiendo los protocolos internos del centro. Los tratamientos administrados a los pacientes del estudio de forma global durante el ingreso se describen en la tabla XXI.

Tabla XXI*Tratamientos utilizados durante el TPH según las necesidades individuales.*

Sueroterapia	Suero fisiológico al 0.9% , suero glucosado al 5%, suero glucosalino 5%/0.3%
Enjuague para mucositis	Hidrocortisona, Gentamicina, Nistatina, Mepivacaína, Bicarbonato
Protector gástrico	Grupos: Inhibidores bomba de protones, anti-H2, otros: colchicina
Quimioterapia	Ciclosporina, ciclofosfamida, Fludarabina, micofenolato de mofetilo, MESNA
Factor estimulador de colonias	Factor estimulante de granulocitos
Tratamiento biológico	Inhibidores de tirosin kinasa
Corticoterapia	Budesónida, metilprednisolona
Antiuricémicos	Alopurinol
Antibiótico	Trimetoprima-sulfametoxazol, teicoplanina
Antibiótico de amplio espectro	Vancomicina, levofloxacino, Piperacilina-Tazobactam
Antivírico	Aciclovir, valganciclovir
Antifúngico	Posaconazol, ketoconazol
Antiemético	Granisetron, metoclopramida
Vitaminas	Folinato cálcico, vitamina K
Iones/minerales	Potasio, fosfato magnesio, calcio
Diurético	Furosemida, espironolactona
Laxante	Lactulosa
Analgésico	Paracetamol, tramadol, metamizol, morfina
Hormona tiroidea	Levotiroxina
Antiprurito	Dexclorfeniramina,
Ansiolítico	Diazepam, lorazepam, zolpidem,
Otros	Tratamientos habituales del paciente instaurados previamente que debían ser mantenidos

DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS APORTES NUTRICIONALES, DE LA ANTROPOMETRÍA Y DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL.

DESCRIPCIÓN Y EVOLUCIÓN DE LOS APORTES NUTRICIONALES REALIZADOS A LOS PACIENTES.

Antes del ingreso, los pacientes realizaron una ingesta alimentaria similar a la habitual sin recibir ninguna recomendación nutricional. En ese momento todos los pacientes realizaban ingesta por vía oral y ninguno tomaba suplementos nutricionales orales. Durante el trasplante todos los pacientes recibieron una dieta hospitalaria de baja carga bacteriana adaptándose de forma individualizada según las preferencias alimentarias o ajustándose de acuerdo con la presencia de hiperglucemia, enfermedad hepática o renal o diarrea. Al alta hospitalaria todos los pacientes recibieron consejos nutricionales incluyendo una dieta de baja carga bacteriana para que fuera realizada por los pacientes durante 30 días tras el TPH . En caso de presentar mucositis oral, se les ofreció una dieta de textura modificada en forma de dieta túrmix y/o alimentos blandos. De los 40 pacientes, 36 pacientes (90%) presentaron algún tipo de mucositis oral.

De los 40 pacientes, 12 de ellos (30%) presentaron una mucositis leve-moderada (grado 1-2 de la OMS) y 29 pacientes del total (62%) una mucositis grave (grados 3-4 de la OMS) siendo el rango de duración de la mucositis entre 5-36 días. La mucositis grave se presentó en el 76% de los pacientes que recibieron una terapia de acondicionamiento mieloablativa y en el 45% de los pacientes que recibieron una terapia de intensidad reducida. La incidencia de mucositis grave fue similar entre los TPH alogénicos (62%) y los autólogos (63%). La presentación de diarrea (deposiciones tipo 7 según la escala de Bristol) fue frecuente sobre todo en los controles de los días +7 (36%) y +14 (42%), siendo mínima en el resto de los controles (2 %,5 % y 2% en el pre-ingreso, alta y post-ingreso respectivamente).

A todos los pacientes que no alcanzaron el 60% de los requerimientos nutricionales mediante la dieta o presentaron datos clínicos de desnutrición, se les ofreció suplementos nutricionales por vía oral y si aun así no alcanzaban el 60% de los requerimientos, se les inició una nutrición parenteral complementaria o total. Ningún paciente recibió nutrición enteral, ya que todos aquellos enfermos que no alcanzaron los requerimientos nutricionales por vía oral presentaron criterios que la

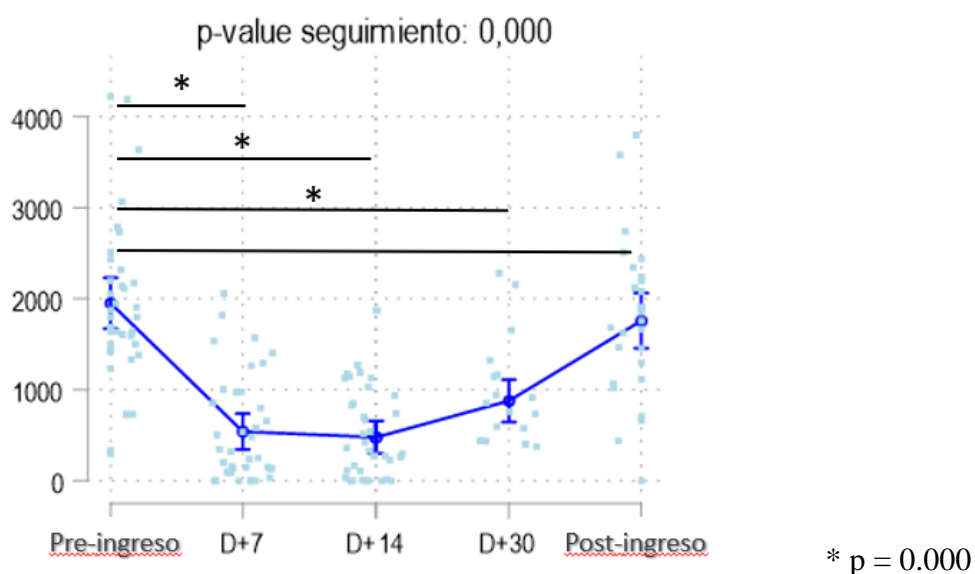
contraindicaban, y siguiendo las guías europeas de nutrición de paciente oncohematológico se inició un tratamiento nutricional mediante nutrición parenteral.

Durante el ingreso, 30 pacientes (76.9%), precisaron nutrición parenteral total o complementaria, con una duración de 15.9 (7.3) días. Todos los pacientes que recibieron nutrición parenteral, ésta fue realizada mediante una prescripción individualizada de modo que ninguno recibió una bolsa comercial. Ningún paciente tomaba suplementos nutricionales orales previo al ingreso.

La ingesta (dieta) disminuyó de forma significativa ($p=0.000$) durante el estudio, desde cerca de 2000 Kcal antes del ingreso, a menos de 500 Kcal en los días +7 y +14 con una recuperación posterior de forma progresiva hasta el control post-ingreso, donde los pacientes presentaron una ingesta similar al control pre-ingreso. Las diferencias de calorías ingeridas respecto a la ingesta pre-ingreso fueron de: en el día +7 : -1410.7 Kcal (IC 95% -1716.3, -1105.2; $p=0.000$), en el día +14: -1472.7 Kcal (IC 95% -1812.6, -1132.7; $p=0.000$), en el día del alta: -1.073.6 Kcal (IC 95% -1421.2, -726.0), ($p=0.000$), y en el control post-ingreso no se encontraron diferencias significativas: -192 Kcal (IC 95% -559.4, 174.8; $p=0.305$). Los resultados se muestran en la figura 6.

Figura 6

Evolución de la ingesta dietética (Kcal) de los pacientes receptores de TPH.



Respecto a la calidad de la ingesta durante la situación ambulatoria, tanto en el pre-ingreso como a las 3 semanas del alta hospitalaria, los pacientes realizaron una mayor ingesta de kcal provenientes de los lípidos que lo recomendado para la población sana (FAO/WHO/UNU, 1985, AECOSAN, 2020). Cabe destacar el bajo consumo de fibra durante todos los controles del estudio. Durante el ingreso, en los días +7, +14 y en el día del alta, los pacientes además de presentar una disminución de la ingesta, presentaron una menor ingesta de kcal provenientes de las proteínas y de los lípidos que las recomendaciones recogidas en las guías europeas de nutrición de pacientes hospitalizados (Muscaritoli et al., 2021). Los resultados del análisis de la calidad de la ingesta, analizada mediante el % de kcal totales provenientes de los macronutrientes y el consumo de fibra, se recogen en la tabla XXII.

Tabla XXII

Distribución de la ingesta oral según los macronutrientes de los pacientes receptores de TPH.

	Pre-ingreso n=39	Día +7 n=39	Día +14 n=38	Alta n=38	Post-ingreso n=34
Hidratos de carbono	49.4 (12.4)	62.2 (18.6)	55.9 (16.9)	53 (17.7)	60.7 (16)
% de las Kcal totales (DE)					
Proteínas	16.9 (4.9)	13.6 (5.6)	16.1 (7.8)	17.2 (8.7)	15.2 (3.4)
% de las Kcal totales (DE)					
Lípidos	33.5 (11)	23.3 (14.1)	25.4 (14)	21.5 (12.2)	37.2 (10.3)
% de las Kcal totales (DE)					
Fibra	15.2 (8)	8.6 (7.1)	7.7 (4.6)	10.3 (8.4)	15.5 (11.7)
g/día (DE)					

No se encontraron diferencias significativas entre los hombres y las mujeres, en los controles previo al ingreso y a las 3 semanas del ingreso, en cuanto a la distribución de los macronutrientes o en la cantidad de la ingesta (Kcal totales ingeridas) ($p > 0.05$).

El 100% de los pacientes recibieron el mismo tipo de SNO hipercalóricos (1.6 Kcal/ml), hiperproteicos (10g/100ml) y exento en fibra. Ningún paciente precisó SNO específicos para hiperglucemia u otra patología. En el día +7, los pacientes que ingerían SNO (20%) presentaron mayor ingesta de calorías lipídicas que los que no tomaban suplementos (29%, IC 95% 18.2 -39.8 Vs. 20.8%, IC 95% 0-52; p=0.04) y más adecuadas a las recomendaciones de las guías de nutrición europeas para paciente hospitalizado, aunque no se encontraron diferencias en el total de Kcal ingeridas ni en el porcentaje de Kcal provenientes de otros macronutrientes ni en el consumo de fibra. En el día + 14, los pacientes que ingerían SNO (15.7%), presentaron una mayor ingesta de Kcal totales que los pacientes que no los ingerían (1370 Kcal, IC 95% 684-2054 Vs. 704 Kcal, IC 95% 0-1751, p=0.013 respectivamente). No se encontraron diferencias en este control en la distribución de los macronutrientes o en el consumo de fibra.

Los pacientes que precisaron NPT fueron : 46.1%, 68.4% y 10.5% de los pacientes, en los días +7, +14 y en el día del alta, respectivamente. El aporte energético administrado mediante la nutrición parenteral fue de 1538 (241) Kcal, 1537 (229) Kcal y 1295 (144) Kcal, respectivamente para esos días. El aporte nutricional total, ya sea proveniente de la dieta y/o de la toma de suplementos orales y/o de la utilización de nutrición parenteral se muestra en la tabla XXIII.

Tabla XXIII*Evolución de la ingesta, suplementos nutricionales orales y nutrición parenteral.*

	Pre-ingreso	Día +7	Día +14	Alta	Post-ingreso
Ingesta oral dieta (Kcal/día)	n=39 1964 (863)	n=39 540.2 (615)	n=38 465 (541)	n=38 918 (573)	n=34 1786 (729)
\bar{x} (DE)					
Nº pacientes en ayunas ^a	0	18 (46.1)	18 (47.3)	1 (2.6)	0
n (%)					
Ingesta oral dieta (Kcal/día) ^a (excluyendo pacientes en ayunas)	1964 (863)	1003 (526)	935 (418)	956 (540)	1786 (729)
\bar{x} (DE)					
SNO	-	8 (20.5)	6 (15.7)	1 (2.6)	-
n (%)					
SNO (Kcal/día)	-	312.9 (93)	456.7 (256)	320 (-)	-
\bar{x} (DE)					
Ingesta oral total (Kcal/día) (dieta +SNO)	1964 (863)	833 (626)	915,7 (558,7)	932,5 (547,3)	1786 (729)
\bar{x} (DE)					
NPT (nº pacientes)	-	18 (46.1)	26 (68.4)	4 (10.5)	-
n (%)					
NPT (Kcal/día)	-	1538 (241)	1537 (229)	1295 (144)	-
\bar{x} (DE)					
Kcal/día totales recibidas ^b	1964 (863)	1320 (552)	1541 (352)	1098 (568)	1786 (729)
\bar{x} (DE)					

SNO: suplemento nutricional oral. NPT: nutrición parenteral. ^a Ayunas: ingesta oral <200Kcal/día.^b Kcal/día totales recibidas: \bar{x} (DE) de la suma de calorías provenientes de la ingesta oral, suplementos orales y nutrición parenteral total

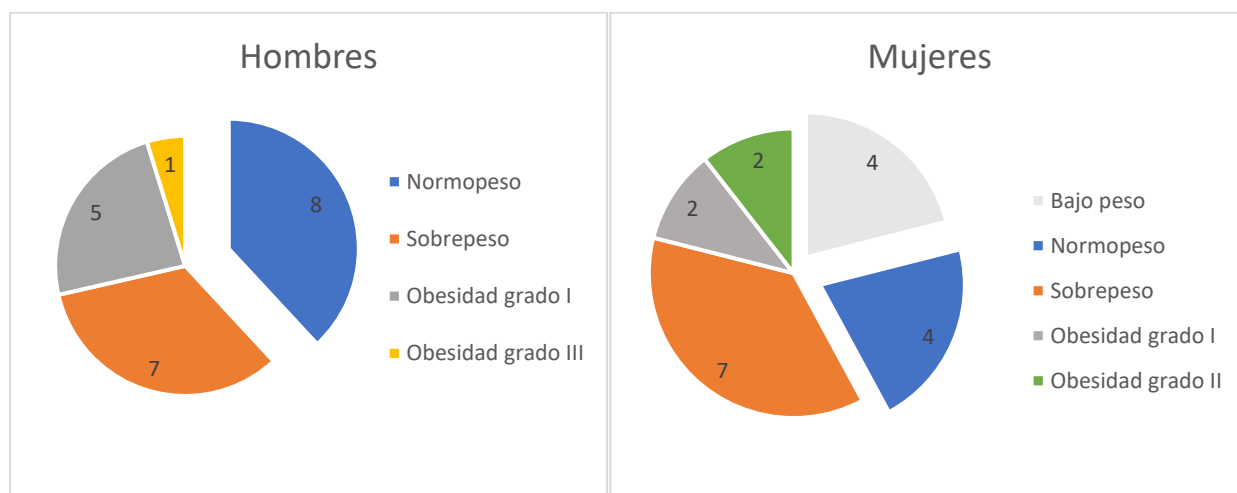
DESCRIPCIÓN Y EVOLUCIÓN DEL PESO Y DEL IMC.

Para analizar los cambios en la composición corporal de los pacientes, se recogieron medidas antropométricas durante los 5 controles del estudio. Además, a 31 pacientes (77.5%) se les realizó un DEXA pre y post-ingreso.

Al ingreso, la distribución del IMC fue similar en ambos sexos (los hombres presentaron un IMC 27.6 y las mujeres de 25.9, $p=0.37$). De los 21 pacientes varones, 1 paciente presentó obesidad grado III y ninguno presentó bajo peso previo al ingreso. El 38 % de los hombres se encontraba en normopeso, el 33% tenían sobrepeso y el 28% obesidad. Respecto a las 19 mujeres destaca que el 21.1 % presentó bajo peso previo al ingreso, 21.1% normopeso, un 36.8% sobrepeso y un 21.1% obesidad. La distribución de los pacientes según el IMC y sexo previo al ingreso se muestra en la figura 7.

Figura 7

Distribución del IMC según sexo, previo al ingreso.



Bajo peso: IMC<18.5, normopeso. IMC 18.5-24.9, sobrepeso: IMC 25-29.9, obesidad grado I: 30-34.9, obesidad grado II: IMC 35-39.9 Obesidad grado III: IMC 40-49.9.

El peso disminuyó de forma estadísticamente significativa durante el estudio. El porcentaje de pérdida de peso fue de 7.3% (3.8), con un rango entre 1.4 y 15.9%, excluyendo un paciente que aumentó un 3% su peso con datos clínicos compatibles con sobrecarga hídrica. El paciente que

presentó mayor pérdida de peso, perdió 17.2 Kg, su IMC al ingreso fue de 34 y estuvo 35 días ingresado. La evolución de las medidas antropométricas se detalla en la tabla XXIV.

Tabla XXIV

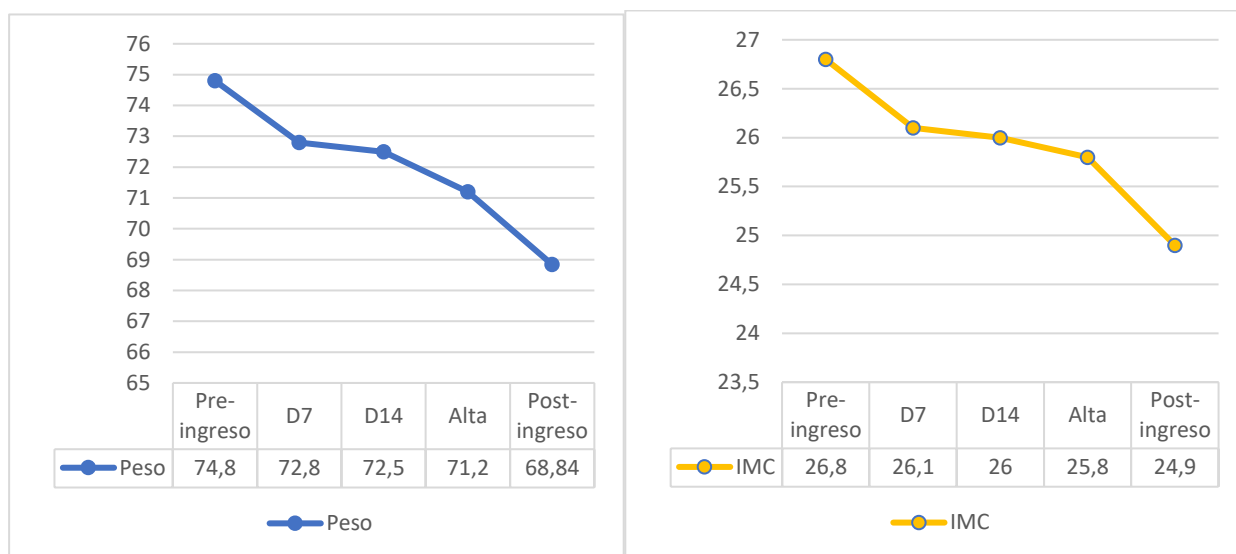
Evolución de las medidas antropométricas.

Medidas antropométricas	Pre-ingreso	Día +7	Día +14	Alta	Post-ingreso	<i>p</i>
Peso (Kg)	74.9 (20.7)	72.8 (20.5)	72.5 (20.1)	71.2 (20)	68.8 (18.3)	0.000
Diferencia con el peso del control previo (Kg)		-2.1	-0.3	-1.3	-2.4	
Diferencia con el peso del control previo (Kg)/semana		-0.7	-0.3	-0.65	-0.8	
IMC	26.8 (5.7)	26.1 (5.7)	26 (5.5)	25.8 (5.4)	24.9 (5.2)	0.000
\bar{x} (DE)						

La evolución del peso y el IMC se pueden observar en la figura 8.

Figura 8

Evolución del peso y el IMC.



DESCRIPCIÓN Y EVOLUCIÓN DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL SEGÚN DEXA.

Se realizó estudio mediante DEXA en 39 pacientes antes del ingreso y en 31 pacientes a las 3 semanas del alta hospitalaria. Todas las variables analizadas mediante la realización del DEXA variaron de forma significativa ($p < 0.05$). Los cambios en la composición corporal pre y post-ingreso se recogen en la tabla XXV.

Tabla XXV

Evolución de la composición corporal mediante DEXA antes y después de un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

DEXA	Pre-ingreso	Post-ingreso	Diferencia	p
	\bar{x} (DE)	\bar{x} (DE)	\bar{x} (\pm DE)	
	n=39	n=31		
M. total (Kg)	75.2 (20.8)	69.8 (18.7)	- 5.4 (3.9)	0.000
MG (Kg)	26.7 (12.1)	29.9 (10.8)	- 2.7 (2.2)	0.000
MM (Kg)	46 (10.9)	43.3 (9.4)	- 2.7 (2.7)	0.000
MLG (Kg)	48.5 (11.4)	45.8 (9.9)	- 2.7 (2.7)	0.000
FMI	9.6 (4.0)	8.7 (3.7)	- 0.9 (0.6)	0.000
FFMI	17.4 (2.8)	16.5 (2.4)	- 0.9 (0.9)	0.000
Percentil FFMI	3.3 (1.5)	2.7 (1.4)	- 0.5 (0.7)	0.000
MMA	20.3 (5.7)	18.7 (4.8)	-1.5 (1.6)	0.000
MMA/talla ²	7.3 (1.5)	6.7 (1.3)	- 0.5 (0.5)	0.000
CMO (Kg)	2.55 (0.52)	2.52 (0.53)	- 0.02 (0.04)	0.001

M.total: masa total, MG: masa grasa, MM: masa magra, MLG: masa libre de grasa, FMI: índice de masa grasa, FFMI: índice de masa libre de grasa, Percentil FFMI: codificación en percentiles del FFMI (Coin et al., 2012), MMA: suma de la masa magra de las extremidades. CMO: contenido mineral óseo.

Antes del ingreso, el 19% de los hombres presentaron baja masa muscular, todos ellos se encontraban en normopeso con rango del IMC entre 19.4 y 22.7 Kg/m². Uno de estos pacientes presentó criterios para obesidad sarcopénica según datos del DEXA (masa grasa/masa total \geq 28%) (Baumgartner et al., 2004). En el control post-ingreso, el 41.1% de los hombres presentó baja masa muscular y según el IMC, uno de ellos con peso bajo y otro con sobrepeso. Al alta 23.5% de los hombres cumplieron criterios de obesidad sarcopénica según DEXA, aunque ninguno de ellos tenía un IMC $>$ 30 Kg/m².

El 15.7% de las mujeres presentaron datos compatibles con baja masa muscular según el DEXA antes del ingreso; todas ellas se encontraban en bajo peso, con un rango del IMC entre 17.2 y 18.1 Kg/m². Al alta el 23.5% de las mujeres presentó baja masa muscular, una paciente con normopeso y el resto con bajo peso. Ninguna mujer presentó criterios para obesidad sarcopénica ni antes ni después del TPH.

Todos los pacientes que habían presentado baja masa muscular al ingreso, también la presentaron en el post-ingreso.

La proporción de pacientes del sexo masculino que presentaron baja masa muscular tras el TPH fue el doble que antes del trasplante (19 % Vs. 41.1 %; p= 0,06) hecho que no se objetivó en pacientes mujeres. El porcentaje de pacientes con baja masa muscular dependiendo del sexo se recoge en la tabla XXVI.

Tabla XXVI

Porcentaje de pacientes con baja masa muscular según el sexo.

	Pre-ingreso	Post-ingreso	p
hombres	19%	41.1%	0.06
mujeres	16%	23.5%	1

ANÁLISIS DE LA DESNUTRICIÓN SEGÚN LOS CRITERIOS GLIM.

Respecto al diagnóstico de desnutrición, todos los pacientes cumplieron con el criterio etiológico de inflamación aguda (durante el TPH se consideró una inflamación aguda grave) o asociado enfermedad crónica (en los controles realizados antes o después del ingreso).

Se recogieron datos antropométricos en 40 pacientes antes del ingreso mediante el IMC (no se recogieron datos de pérdida de peso). El 12.5% de los pacientes presentó desnutrición al cumplir un criterio fenotípico de los criterios GLIM (IMC bajo) mientras que el 20% de los pacientes

presentaron desnutrición al incluir los datos de la composición corporal. El 10% de los pacientes previo al ingreso presentaron criterios de desnutrición grave al presentar un $IMC < 18.5$.

A las 3 semanas del alta, el 52.9 % de los pacientes presentaron criterios de desnutrición según los criterios GLIM (en función del IMC y de la pérdida de peso) y del 55.8% cuando se añadió el criterio de baja masa muscular. Un 17,6% de los pacientes a las 3 semanas del alta hospitalaria presentó una desnutrición grave. Los resultados de los diferentes componentes de los criterios GLIM de desnutrición y según el sexo, obtenidos pre y post- ingreso se detallan en la tabla XXVII y en la figura 9.

Tabla XXVII

Diferencias en el diagnóstico de desnutrición según los criterios GLIM según el sexo y su evolución durante el estudio.

	Pre-ingreso			Post-ingreso		
	♀ n=19	♂ n=21	Total n=40	♀ n=17	♂ n=17	Total n=34
IMC < 20	0	1(4.7%)	1 (2.5%)	1 (5.8%)	0	1 (2.9%)
IMC < 18.5	4 (21%)	0	4 (10%)	4 (23.5%)	1 (5.8%)	5 (14.7%)
PPP > 5%	-	-	-	12 (70.5%)	6 (35.2%)	18 (52.9%)
PPP 5-10%	-	-	-	10 (58.8%)	3 (17.6%)	13 (38.2%)
PPP≥10%	-	-	-	2 (11.7%)	3 (17.6%)	5 (14.7%)
Baja masa muscular^a	3 (15.7%)	4 (19%)	7 (17.5%)	4 (23.5%)	7 (41.1%)	11 (32.3%)
Distribución baja masa muscular según IMC						
+ IMC<18.5	3 (15.7%)	0	3 (7.5%)	3 (17.6%)	1 (5.8%)	4 (11.7%)
+ IMC 18.5-24.9	0	4 (19%)	4 (10%)	1 (5.8%)	5 (29%)	6 (17.6%)
+ IMC 25-29.9	0	0	0	0	1 (5.8%)	1 (2.9%)
+ IMC >30	0	0	0	0	0	0
Baja masa muscular y elevada masa grasa^b	0	1 (4.7%)	1 (2.5%)	0	4 (23.5%)	4 (11.7%)
Desnutrición (IMC/PPP)	4 (21%)	1 (4.7%)	5 (12.5%)	12 (70.5%)	6 (35.2%)	18 (52.9%)
moderada	0	1 (4.7%)	1(2.5%)	10 (58.8%)	2 (11.2%)	12 (35.2%)
grave	4 (21%)	0	4(10%)	2 (11.7%)	4 (23.5%)	6 (17.6%)
Desnutrición (IMC/PPP/baja mm)	4 (21%)	4 (19%)	8(20%)	12 (70.5%)	7 (41.1%)	19 (55.8%)
Moderada	0	4 (19%)	4 (10%)	10 (58.8%)	3 (17.6%)	13 (38.2%)
grave	4 (21%)	0	4 (10%)	2 (11.7%)	4 (23.5%)	6 (17.6%)

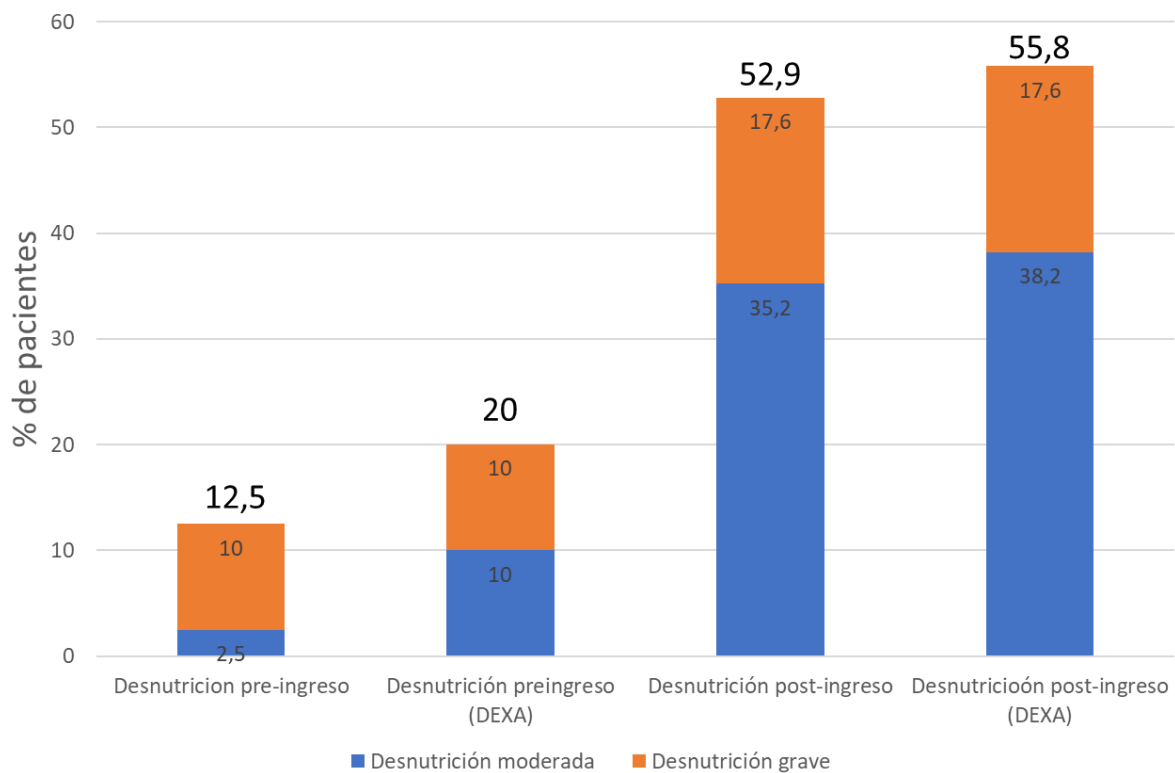
PPP: porcentaje de pérdida de peso. mm: masa muscular.

^a puntos de corte según la masa magra apendicular/talla² del DEXA (< 7.26Kg/m² para los hombres y < 5.25Kg/m² para las mujeres) (Cederholm et al., 2019).

^b puntos de corte según los criterios de obesidad sarcopénica: baja masa muscular coexistente con elevada masa grasa (≥ 28% de masa grasa en hombres y ≥ 40% en mujeres) (Baumgartner et al., 2004)

Figura 9

Diferencia en el diagnóstico de desnutrición antes y después del ingreso al incluir la baja masa muscular como un criterio de composición corporal mediante DEXA.



DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DEL GASTO ENERGÉTICO.

Para el análisis del gasto energético en reposo, se realizó una calorimetría indirecta (CI) en situación de reposo y ayuno durante los días de control del estudio: pre-ingreso, día +7, día +14, al alta y a las 3 semanas del alta. En total se realizaron 128 mediciones. No se pudieron realizar todas las mediciones esperables del estudio; el motivo principal fue la petición de los pacientes por el empeoramiento clínico tras el trasplante y por la posible incomodidad de la prueba. Únicamente 8 pacientes (20%) completaron las 5 CI propuestas en el estudio. Veintisiete pacientes (67%) realizaron las 2 primeras mediciones (pre-ingreso y +7) y 21 pacientes (52.5%) realizaron las 3 primeras mediciones (pre-ingreso, +7 y +14).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la evolución del GER medido mediante calorimetría indirecta (GER_CI), ni en la evolución del GER ajustado al peso (GER/Peso), ni del GER ajustado por la masa magra (GER/MM). La evolución del GER medido por calorimetría y los ajustes por peso y por la masa magra medida en el DEXA se recoge en la tabla XXVIII.

Tabla XXVIII

Evolución del gasto energético según la calorimetría indirecta.

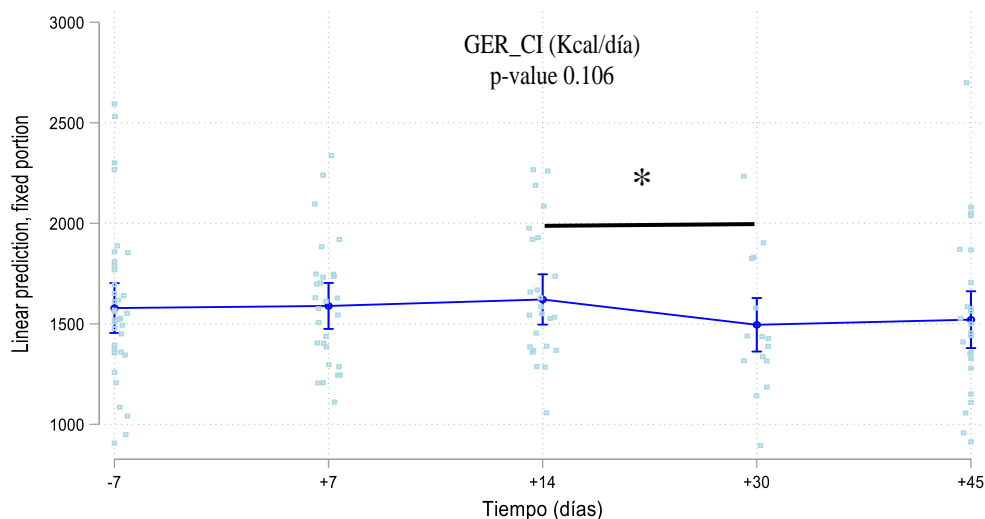
Gasto energético	Pre-ingreso (n=36)	Día +7 (n=28)	Día +14 (n=25)	Alta (n=15)	Post-ingreso (n=24)	p
GER_CI (Kcal)	1591 (388)	1585 (307)	1636 (323)	1495 (343)	1526 (404)	0.106
GER/peso (Kcal/Kg)	21.25 (4.1)	22.4 (3.5)	22.6 (3.7)	22 (3.3)	21.6 (4.2)	0.124
GER/MM ^a (Kcal/Kg)	33.6 (4.4)	-	-	-	34.4 (5)	0.568

\bar{x} (DE). GER_CI: gasto energético en reposo medido mediante calorimetría indirecta. GER/peso: gasto energético en reposo ajustado al peso del paciente. GER/MM: gasto energético en reposo ajustado según la masa magra mediante DEXA los días -7 y +45.

Como se ha descrito anteriormente, la evolución del GER_CI no presentó variaciones significativas durante su evolución de forma global, aunque se encontraron diferencias en el GER entre el día +14 (1692 Kcal) y el día del alta (1579 Kcal), con una diferencia pequeña entre ellas [-113 (156) Kcal, $p=0.03$]. Los resultados se muestran en la figura 10.

Figura 10

Evolución del gasto energético medido por calorimetría indirecta.



ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE EL GASTO ENERGÉTICO TOTAL ESTIMADO POR CALORIMETRÍA INDIRECTA Y EL GASTO ENERGÉTICO ESTIMADO SEGÚN EL PESO DEL PACIENTE.

Se comparó el GET calculado mediante la calorimetría indirecta (GET_GER) con el método de estimación del GET en relación con el peso o peso ajustado del paciente si presentaba obesidad.

Las diferencias entre las dos estimaciones fueron estadísticamente significativas en los 5 controles del estudio ($p<0.008$ en todas ellas). El GET estimado por el peso o peso ajustado del paciente, presentó una mayor tendencia a sobreestimar lo calculado por calorimetría indirecta en los 5 controles realizados, aunque presentó valores tanto por encima como por debajo del estimado por la calorimetría, sobreestimando en unas 900 Kcal o infraestimando en unas 400 Kcal,

aproximadamente. Hay que destacar además que los rangos de la diferencia entre las dos mediciones fueron muy amplios. Los resultados de las dos estimaciones del GET se detallan en la tabla XXIX.

Tabla XXIX

Diferencias entre el gasto energético total basado en la calorimetría indirecta y el estimado según el peso del paciente.

GET	Pre-ingreso	+7	+14	Alta	Post-ingreso
GET_GER^a (Kcal)	1909 (466)	1585 (307)	1636 (323)	1495 (343)	1832 (485)
\bar{x} (DE)					
GET_peso-ajustado^b (Kcal)	2069 (360)	1706 (305)	1716 (284)	1680 (317)	2069 (372)
\bar{x} (DE)					
Diferencia entre los GET	-160.1 (-844.4, 524)	-121.6 (-740.2, 498)	-80.2 (-681.2, 521.2)	-185.9 (-676.8, 306.8)	-237.4 (-905.8, 431.8)
\bar{x} (IC 95%)					
p	0.000	0.008	0.008	0.002	0.000

^a GET_GER: gasto energético total calculado según gasto energético en reposo y ajustado por un coeficiente de actividad. En los pacientes ambulatorios (controles pre-ingreso y post-ingreso): GET_GER=GER (calorimetría indirecta) x 1,2 (coeficiente de actividad física) y en los pacientes ingresados (+7,+14,alta): GET = GER.

^b GET_peso-ajustado: gasto energético total calculado a partir del peso o el peso ajustado del paciente si IMC > 30. En los pacientes ambulatorios (controles pre-ingreso y post-ingreso): GET = peso paciente o peso ajustado(Kg) x 30Kcal. En los pacientes ingresados: GET = peso paciente o peso ajustado(Kg) x 25Kcal.

La concordancia entre las dos mediciones fue muy baja en todos controles del estudio, los resultados se muestran en las figuras 11-15 para cada día del control.

Figura 11

Concordancia entre el gasto energético (total) estimado según el peso del paciente respecto del gasto energético (total) medido mediante calorimetría indirecta en el pre-ingreso.

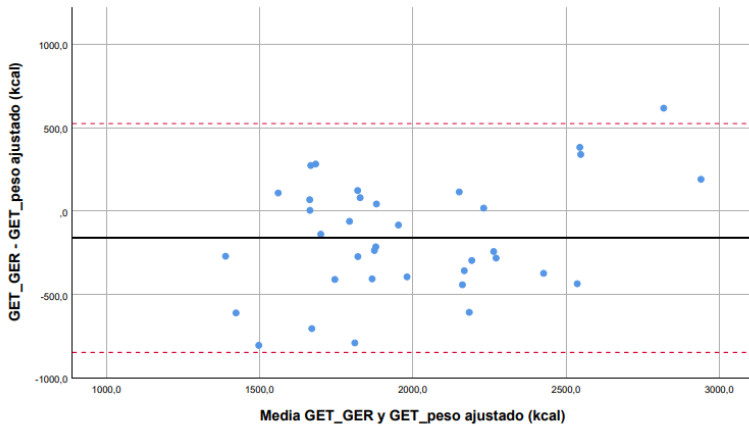


Figura 12

Concordancia entre el gasto energético (total) estimado según el peso del paciente respecto del gasto energético (total) medido mediante calorimetría indirecta en el día +7.

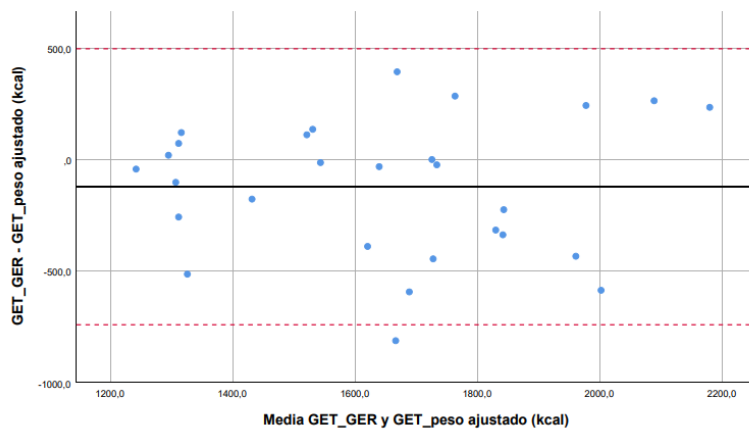


Figura 13

Concordancia entre el gasto energético (total) estimado según el peso del paciente respecto del gasto energético (total) medido mediante calorimetría indirecta en el día +14.

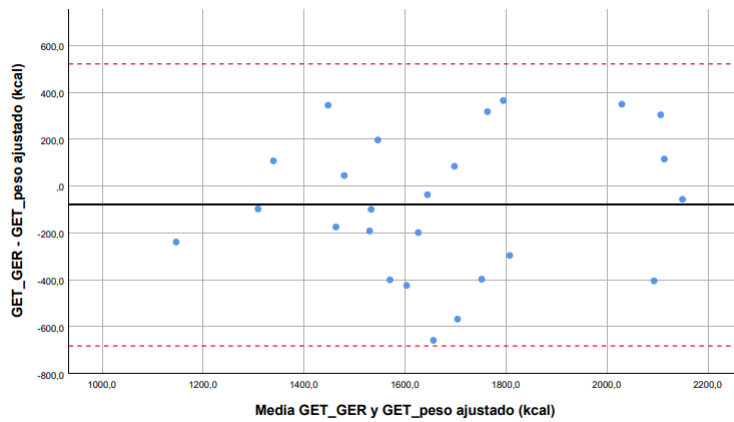


Figura 14

Concordancia entre el gasto energético (total) estimado según el peso del paciente respecto del gasto energético (total) medido mediante calorimetría indirecta en el día del alta.

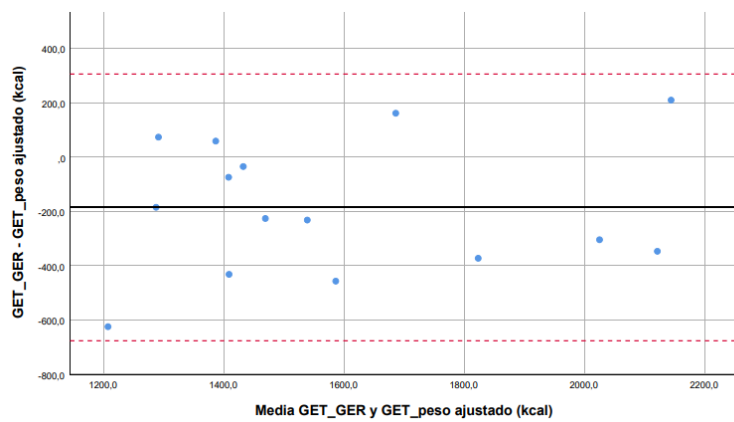
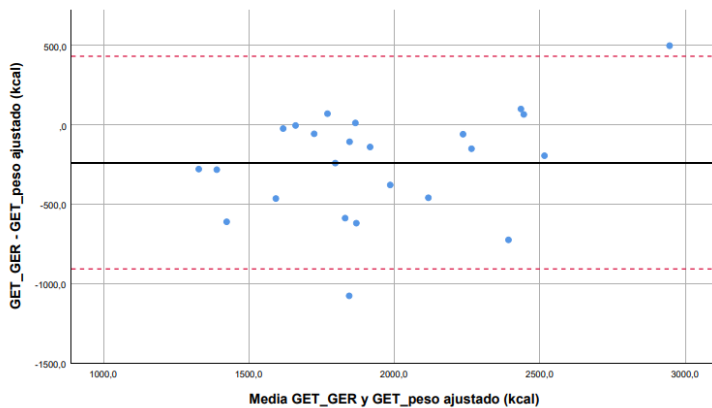


Figura 15

Concordancia entre el gasto energético (total) estimado según el peso del paciente respecto del gasto energético (total) medido mediante calorimetría indirecta a las 3 semanas del alta.



ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN EL GASTO ENERGÉTICO.

Se evaluó la influencia de distintos factores en los resultados del GER, los resultados se recogen en la tabla XXX. El GER antes del ingreso mediante calorimetría indirecta se relacionó con el peso del paciente, aumentando 23.4 Kcal por cada Kg de peso del paciente (Coeficiente de regresión: 23.4 Kcal, IC 95% 11-35; $p=0.02$). También se encontró relación según el tipo de diagnóstico: aquellos pacientes con leucemia linfoblástica aguda presentaron un menor GER (coeficiente de regresión: -311 Kcal, IC 95% -598.2, -24.7; $p=0.03$) y los pacientes diagnosticados de síndrome proliferativo crónico un GER más elevado (coeficiente de regresión: 306.1 Kcal, IC 95% 77.7-534; $p=0.01$) que los pacientes con LMA. La constante del coeficiente de correlación fue de 1139 Kcal, IC 95% 415-1863. No se encontró relación entre el GER previo al ingreso con la edad, sexo, índice de Sorrow, índice de DRI, IMC, niveles de glucemia o niveles de PCR. Los factores que influyen en el GER antes del ingreso se detallan en la tabla XXX.

Tabla XXX

Factores que influyen en el gasto energético en reposo medido mediante calorimetría indirecta en el preingreso.

	Coefficiente (IC 95%)	p
Sexo (mujer)	-131.9 (-286.5,22.7)	0.090
Edad	-4.3 (-12.3, 3.7)	0.277
Índice de Sorror	9.1 (-45.5,63.9)	0.720
DRI		
Bajo	0 (referencia)	0.972
Intermedio	2.7 (-155,161)	0.992
Alto	-1.04 (-216,214)	0.902
Muy alto	19.9 (-314,353)	
Diagnóstico		
LMA	0 (referencia)	-
LLA	-311.4 (-598.2, -24.6)	0.035
LNH/LH/LLC	34.6 (-197, 267)	0.755
MM	-4.5 (-322, 313)	0.976
SMD	178.2 (-151, 508)	0.270
SMPC	306.1 (77.7, 534)	0.012
Peso	23.4 (11, 35)	0.001
IMC	-44.9 (-91.7, 1.74)	0.058
Glucemia	3.6 (-10.1, 17.4)	0.579
PCR	9.3 (-68.6, 87.4)	0.802

El mismo análisis se realizó entre el gasto energético en reposo medido mediante calorimetría indirecta de los días (+7, +14, al alta y post-ingreso) con los niveles de glucemia y de PCR que presentaban los pacientes en cada momento, sin encontrarse ninguna relación estadísticamente significativa.

Tampoco se encontró relación entre el tipo de TPH, el tipo de terapia de acondicionamiento o el tipo de profilaxis de EICR con el gasto energético en reposo medido los días +7 y +14 post-TPH (todas $p > 0.05$).

ANÁLISIS DE LA ADECUACIÓN DEL APORTE NUTRICIONAL AL GASTO ENERGÉTICO TOTAL.

La adecuación del aporte nutricional de los pacientes se calculó de acuerdo con los requerimientos estimados mediante los dos métodos: el GET estimado mediante el GER medido por la calorimetría indirecta y el GET estimado por el peso o el peso ajustado del paciente si presentaba obesidad.

La mayoría de los pacientes que no alcanzaba como mínimo el 60% de los requerimientos en base al GER se detectaron en los controles +7, al alta y post-ingreso. Ninguno de los pacientes que recibieron menos del 60% de los requerimientos estaba recibiendo NPT en ese momento del control, aunque un 40% de estos pacientes sí recibía SNO en el día +7.

En el análisis de los requerimientos alcanzados en base al peso del paciente, la mayoría de los pacientes que no alcanzaron el 60% de los requerimientos también se encontraron en los días +7, al alta y post-ingreso. De los pacientes que no alcanzaron el 60% de los requerimientos, sólo 1 paciente en el día +7 estaba recibiendo NPT y un 40% estaba recibiendo SNO.

El 39.4% de los pacientes del estudio no alcanzó requerimientos en 1 ocasión, el 7.8% en 2 ocasiones y el 2.6% en 3 ocasiones. No se encontró relación entre el número de veces que los pacientes habían recibido un aporte insuficiente (<60% de los requerimientos) y la presencia de

datos que sugirieran desnutrición (porcentaje de pérdida de peso, pérdida de MMA/talla², disminución en los percentiles de FFMI) (todas, p>0.05).

Los resultados del análisis de los requerimientos energéticos alcanzados según el gasto energético estimados por uno u otro método se detallan en la tabla XXXI.

Tabla XXXI

Adecuación de los aportes nutricionales a los requerimientos energéticos estimados mediante dos métodos.

	Pre-ingreso	D+7	D+14	Alta	Post-ingreso
Kcal totales/GET_GER^a	104%(41-273)	80%(5-144)	103%(31-161)	81%(27-243)	105%(37-253)
(rango)					
	n= 35	n=27	n=25	n=15	n=24
Nº pacientes que no alcanza 60% de los requerimientos (%)	1 (2.8%)	5 (18.5%)	1 (4%)	6 (24%)	4 (16.6%)
Kcal totales/GET_peso^b	104%(44-292)	79%(4-132)	96%(48-154)	66%(16-146)	90%(33-206)
(rango)					
	n=39	n=38	n=38	n=20	n=32
Nº pacientes que no alcanza 60% de los requerimientos (%)	3 (7.7%)	9 (23.6%)	3 (7.8%)	8 (40%)	5 (15.5%)

^aKcal totales recibidas/GET_GER: Kcal totales que reciben (dieta y/o suplementos nutricionales orales y/o NPT) respecto del gasto energético total calculado a partir del gasto energético en reposo medido por la calorimetría indirecta.

^bKcal totales recibidas/GET_peso: Kcal totales que reciben (dieta y/o suplementos nutricionales orales y/o NPT) respecto del gasto energético total calculado a partir del peso del paciente.

DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LA MICROBIOTA INTESTINAL.

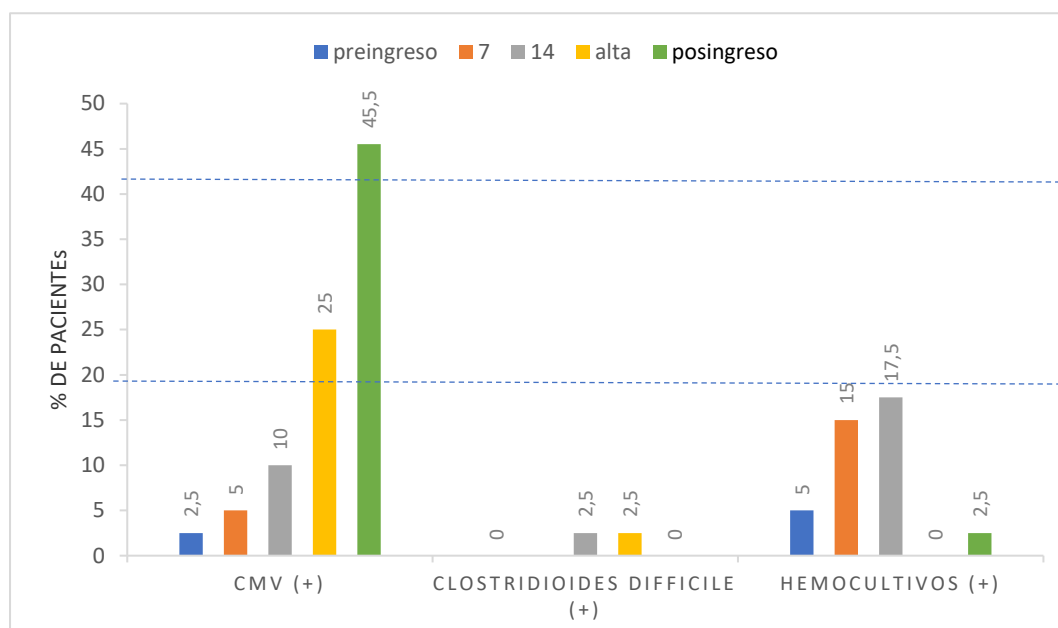
Para una interpretación más global de la microbiota intestinal, se recogieron las bacteriemias o infecciones más frecuentes en este tipo de pacientes además de la administración de antibióticos de amplio espectro.

DESCRIPCIÓN DE LAS INFECCIONES Y DÍAS DE ANTIBIÓTICOS DE AMPLIO ESPECTRO.

Antes del ingreso, únicamente un escaso porcentaje de pacientes había tenido infecciones activas por CMV o hemocultivos positivos (2.5 y 5%, respectivamente); asimismo ningún paciente presentó una detección de *Clostridioides difficile* en heces positiva. El porcentaje de pacientes con CMV positivo en sangre aumentó de forma progresiva desde el día +14 hasta afectar a casi la mitad de los pacientes (45.5%) a las 3 semanas del alta. En relación con la presencia de bacteriemias, se detectaron de forma más frecuente el día +14 (17.5% de los pacientes,). Sólo 1 paciente presentó *Clostridioides difficile* positivo (en el día +14 y al alta). Los resultados se recogen en la figura 16.

Figura 16

Porcentaje de pacientes que presentaron infecciones por CMV, Clostridioides y hemocultivos positivos durante el estudio.



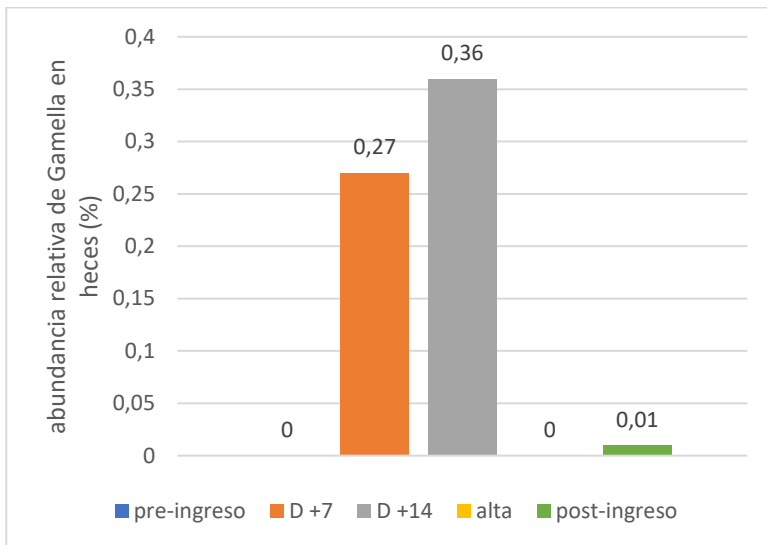
Las bacterias detectadas en los hemocultivos y ordenadas por frecuencia fueron: *Escherichia coli* (4 pacientes), *Streptococcus viridans* (3 pacientes), bacterias del género *Staphylococcus* (3 pacientes), *Corynebacterium* (1 paciente), *Enterococcus fecalis* (1 paciente), *Granulicatela adiacens* (1 paciente), *Gamella haemolysans*, (1 paciente).

Los pacientes que presentaron cultivo positivo en heces para *Clostridioides* o que presentaron hemocultivos positivos para *Corynebactreium*, *Enterococcus*, *Granulicatela* no habían recogido muestra de heces para análisis de la microbiota en esos días. Debido al bajo número de pacientes con hemocultivos positivos que habían recogido muestra de heces, no se pudo analizar la relación entre la sepsis bacteriana y la composición de la microbiota intestinal.

Un paciente fue diagnosticado de bacteriemia por *Gamella* en el día +14 coincidiendo con los niveles más altos (36% de abundancia relativa) de esta bacteria en las muestras de heces. Destaca que en los controles posteriores presenta una erradicación de esta bacteria en las heces. La evolución de la abundancia relativa de esta bacteria en el paciente que presentó un hemocultivo positivo para *Gamella* se muestran en la figura 17.

Figura 17

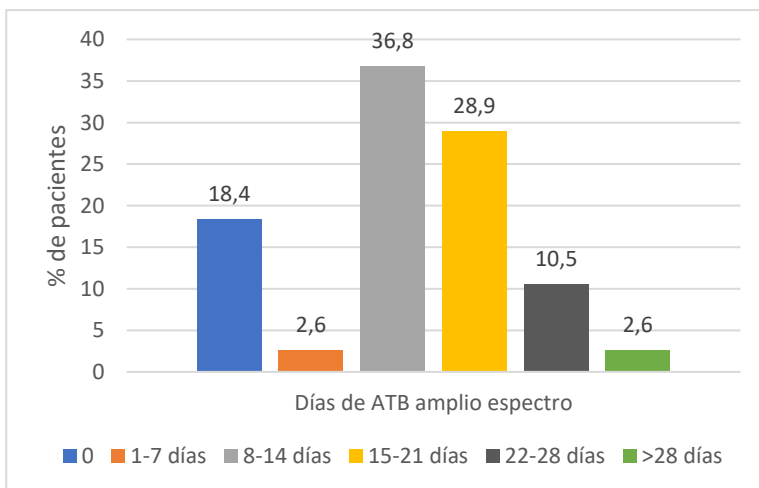
Evolución de la Gamella haemolysans en el paciente con hemocultivo positivo para esta bacteria en el día +14.



Respecto al uso de antibióticos de amplio espectro, se analizaron 38 pacientes: 7 de ellos (18.4%) no precisaron este tipo de antibioterapia, el 39.4% lo recibieron durante ≤ 2 semanas mientras que en el 42% el tratamiento se prolongó > 2 semanas. La media de días de antibióticos de amplio espectro fue de 13.7 (7-38) días. Los resultados se muestran en la figura 18.

Figura 18

Porcentaje de pacientes que precisaron antibióticos de amplio espectro dependiendo del número de días recibidos.



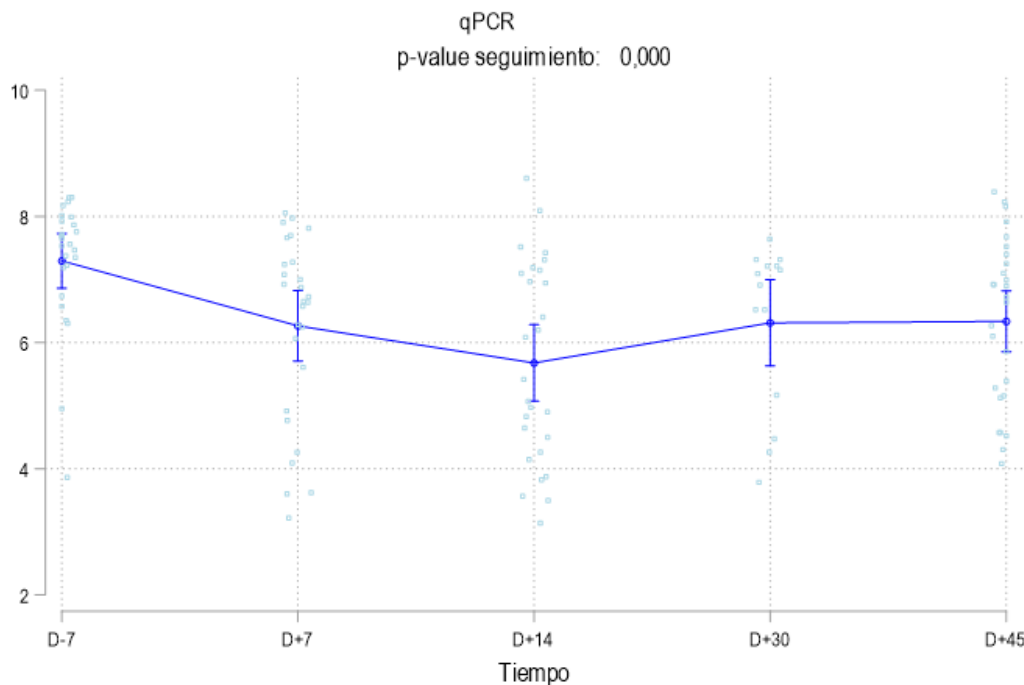
DESCRIPCIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA ABUNDANCIA ABSOLUTA DE LA MICROBIOTA Y LA ABUNDANCIA RELATIVA DE LOS FILO.

Se analizaron 125 muestras de heces mediante la secuenciación del RNA ribosomal 16S. Se obtuvo información de 6 tipos de filo (Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria y Verrucomicrobia), 56 tipos de familia y 96 tipos de género diferentes, así como datos de la diversidad mediante los índices de Shannon y Chao1.

La microbiota intestinal de los pacientes disminuyó de forma estadísticamente significativa desde el preingreso hasta su valor mínimo en el control del día +14 y presentando posteriormente una recuperación progresiva sin alcanzar los niveles basales antes del ingreso. Los resultados se muestran en la figura 19.

Figura 19

Evolución de la abundancia bacteriana (qPCR) durante el estudio.

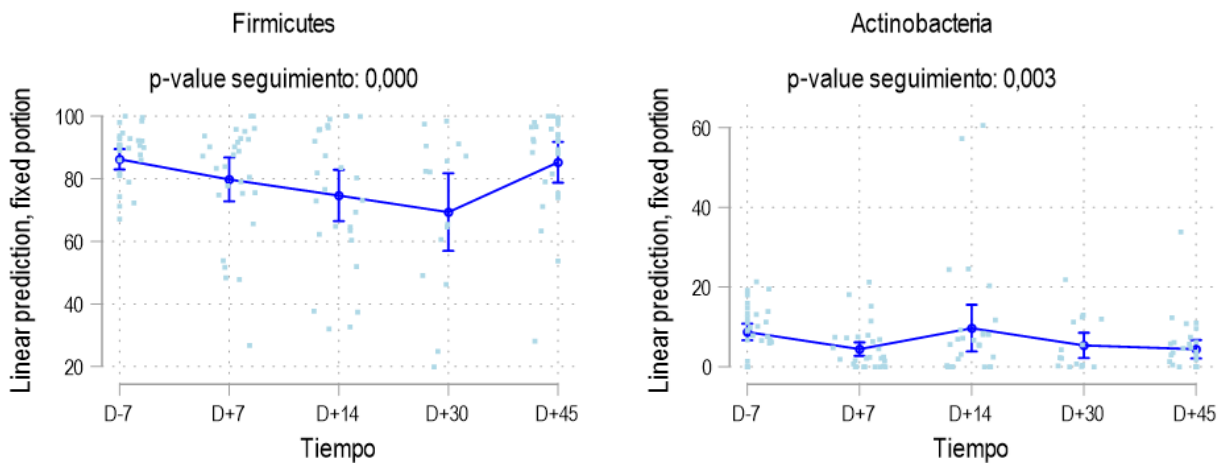


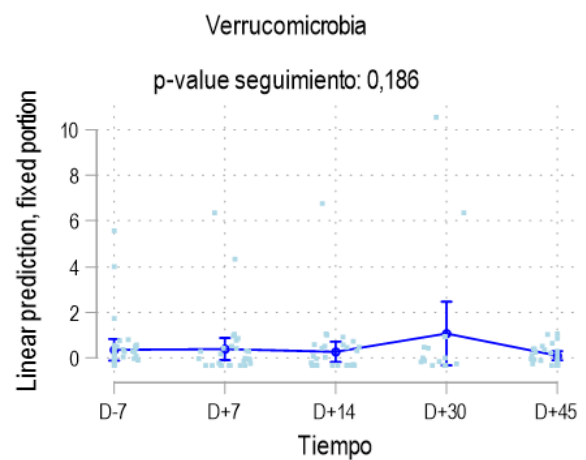
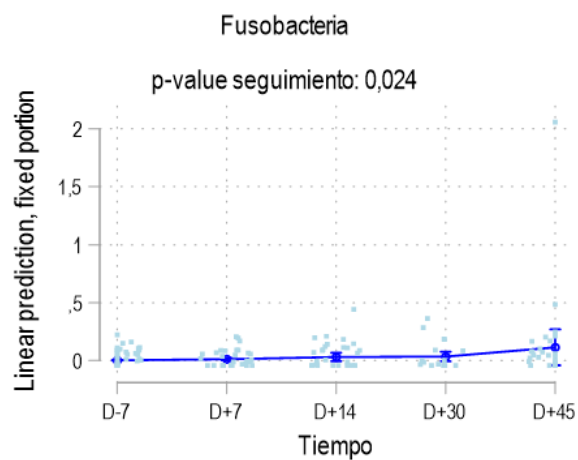
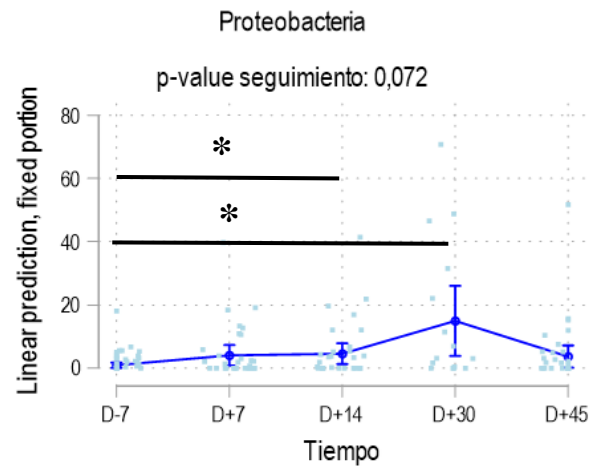
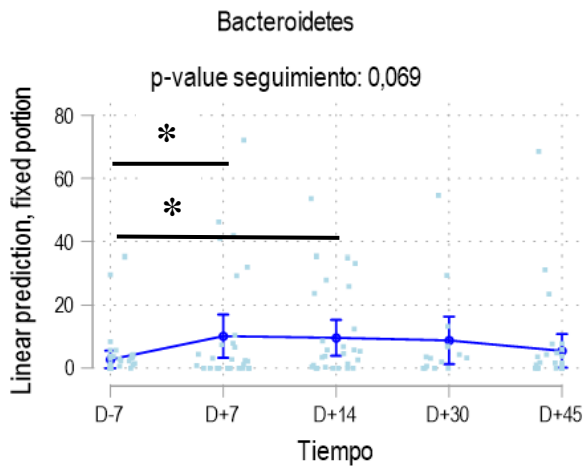
D-7: día pre-ingreso, D +30: día del alta y D+45: día post-ingreso.

Respecto a la evolución de la composición bacteriana de la microbiota intestinal, se analizó a nivel de filo mediante las abundancias relativas en cada muestra. Se detectó que Firmicutes, Actinobacteria y Fusobacteria presentaron cambios significativos en las abundancias relativas durante el estudio, comparando los controles antes del ingreso ($p=0.000$, $p=0.003$ y $p=0.02$, respectivamente). En los filo Bacteroidetes y Proteobacteria no se encontraron diferencias en su evolución de forma global, aunque sí presentaron diferencias significativas en algunos momentos del control: en el caso de los Bacteroidetes entre el control basal y el día +7 ($p=0.02$) y entre el basal y el día +14 ($p=0.01$), mientras que en las Proteobacterias se observaron entre el basal y el día +14 ($p=0.03$) y entre basal y el día del alta ($p=0.01$). En el filo Verrucomicrobia no se encontraron diferencias significativas en su evolución en ningún momento del estudio. Los resultados se muestran en la figura 20.

Figura 20

Evolución de la microbiota según la abundancia relativa de los diferentes filo.





* $p < 0.05$. Tiempo: días del control. D-7: día pre-ingreso, D +30: día del alta y D+45: día post-ingreso.

ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LA MICROBIOTA SEGÚN EL TIPO DE TPH.

La recogida de las muestras durante el estudio fue similar en todos los controles (17-18 pacientes con TPH alogénico y 10 pacientes con TPH autólogo), salvo en el día del alta, donde sólo se analizaron 12 alogénicos y 3 autólogos.

Se estudió la microbiota según el tipo de TPH, sin encontrarse diferencias significativas entre los diferentes filo en ningún momento del control, salvo para el filo Firmicutes a las 3 semanas del

alta. Los pacientes con un TPH alogénico, presentaron una abundancia relativa del 90%, muy superior a los autólogos (78.1%), con prácticamente inexistencia de los otros filo. En ese mismo día de control, el filo Proteobacteria presentó también diferencias según el tipo de TPH, aunque no se alcanzó la significación estadística (3.0%,(11) en los TPH alogénicos Vs. 5.1%,(6.7);en los TH-autólogos p=0.06). Los resultados de las diferencias entre filo según el TPH se muestran en las tablas XXXII-XXXVI para cada momento del control.

Tabla XXXII

Diferencias de la microbiota a nivel de filo según el tipo de TPH en el día pre-ingreso.

Filo	Alogénico	Autólogo	p
% (DE)	n=18	n=10	
Firmicutes	85.1 (9.4)	89.1 (6.7)	0.33
Bacterioidetes	3.6 (9.2)	0.44 (0.56)	0.35
Actinobacteria	9 (6.1)	7.9 (4.8)	0.88
Proteobacteria	0.9 (1.6)	1.3 (3.0)	0.77
Fusobacteria	0.001 (0.005)	0.001 (0.003)	0.89
Verrucomicrobia	0.54 (1.5)	0.06 (0.19)	0.60

Tabla XXXIII

Diferencias de la microbiota a nivel de filo según el tipo de TPH en el día +7.

Filo	Alogénico	Autólogo	p
% (DE)	n=18	n=10	
Firmicutes	81.1(17.4)	76.4 (22.1)	0.50
Bacterioidetes	9.0 (14.6)	12.6 (25)	0.96
Actinobacteria	4 (4.1)	5 (5.4)	0.73
Proteobacteria	4.5 (10.1)	3.7 (6.4)	0.66
Fusobacteria	0.01 (0.03)	0.01 (0.01)	0.35
Verrucomicrobia	0.2 (0.9)	0.6 (1.9)	0.82

Tabla XXXIV*Diferencias de la microbiota a nivel de filo según el tipo de TPH en el día +14.*

Filo	Alogénico	Autólogo	p
% (DE)	n=17	n=10	
Firmicutes	75.1(23.8)	72.9 (19.1)	0.58
Bacterioidetes	6.4 (10.8)	15.8 (20.3)	0.45
Actinobacteria	11.9 (18.3)	5.7 (8.6)	0.51
Proteobacteria	4.8 (9.9)	4.6 (7.4)	0.51
Fusobacteria	0.04 (0.12)	0.01 (0.02)	0.81
Verrucomicrobia	0.3 (1.5)	0.01 (0.03)	0.39

Tabla XXXV*Diferencias de la microbiota a nivel de filo según el tipo de TPH en el día del alta.*

Filo	Alogénico	Autólogo	p
% (DE)	n=12	n=3	
Firmicutes	72.3 (23.1)	57.1 (32.3)	0.24
Bacterioidetes	9.4 (17)	0.7 (1.2)	0.14
Actinobacteria	4.9 (5.6)	7.4 (9.6)	0.66
Proteobacteria	11.2 (18.2)	33.8 (36.2)	0.11
Fusobacteria	0.02 (0.08)	0.06 (0.1)	0.71
Verrucomicrobia	1.3 (3.5)	0 (0)	0.26

Tabla XXXVI

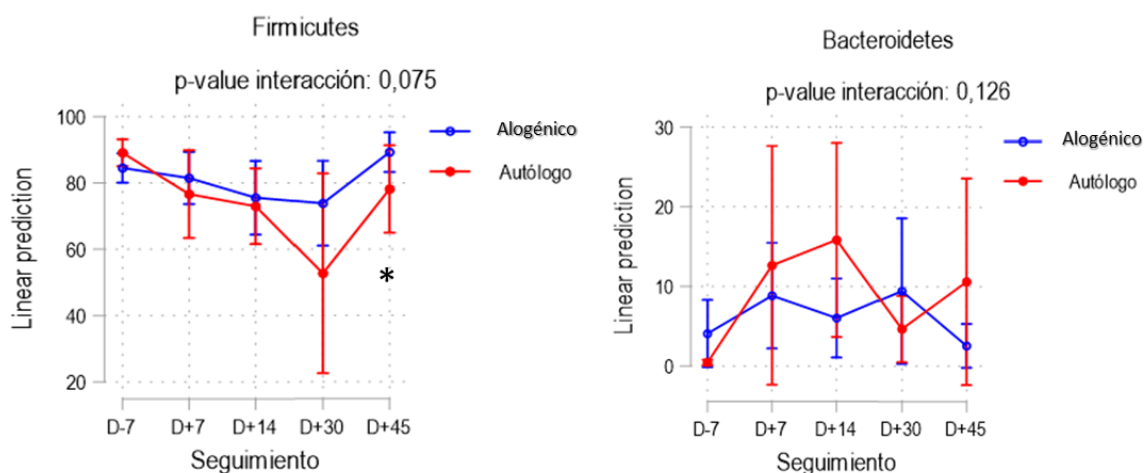
Diferencias de la microbiota a nivel de filo según el tipo de TPH en el post-ingreso.

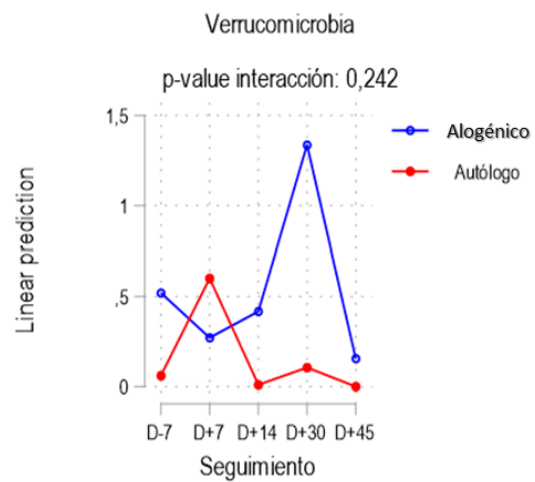
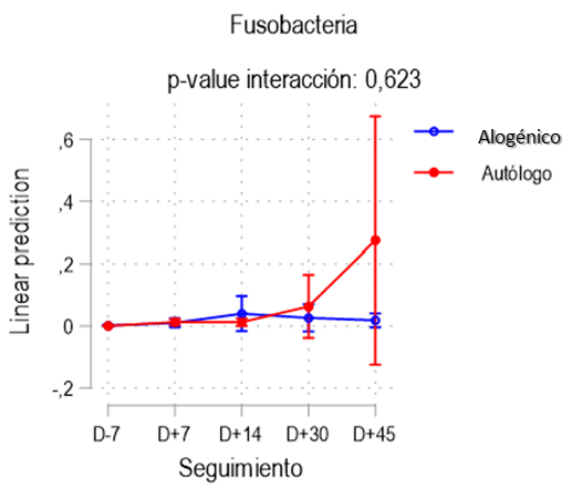
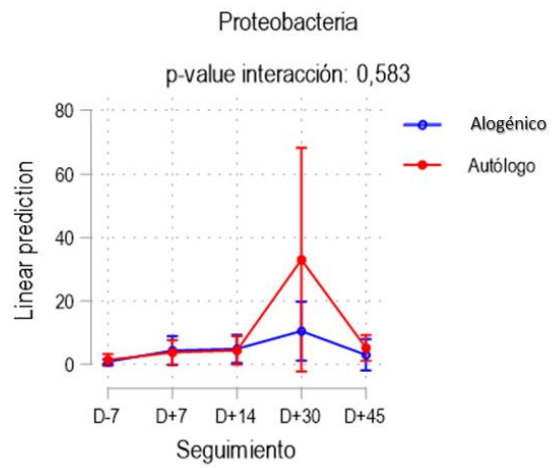
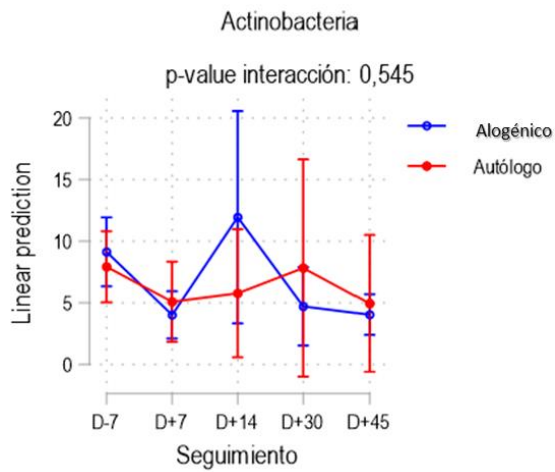
Filo	Alogénico n=17	Autólogo n=10	p
Firmicutes	90.4 (12.5)	78.1 (22)	0.02
Bacteroidetes	1.4 (5)	10.6 (21.7)	0.37
Actinobacteria	3.9 (3.5)	4.9 (9.2)	0.30
Proteobacteria	3.0 (11)	5.1 (6.7)	0.06
Fusobacteria	0.01 (0.04)	0.2 (0.6)	0.53
Verrucomicrobia	0.006 (0.01)	0 (0)	0.26

La microbiota intestinal, a nivel de filo, de los pacientes con TPH alogénico evolucionó de forma similar a la microbiota de los TPH autólogo al no encontrar diferencias en el tiempo entre los dos tipos de TPH. ($p > 0.05$). La comparación de la evolución de cada filo según el tipo de TPH se detalla en la figura 21.

Figura 21

Evolución de la microbiota intestinal a nivel de filo (abundancia relativa) según el tipo de TPH.



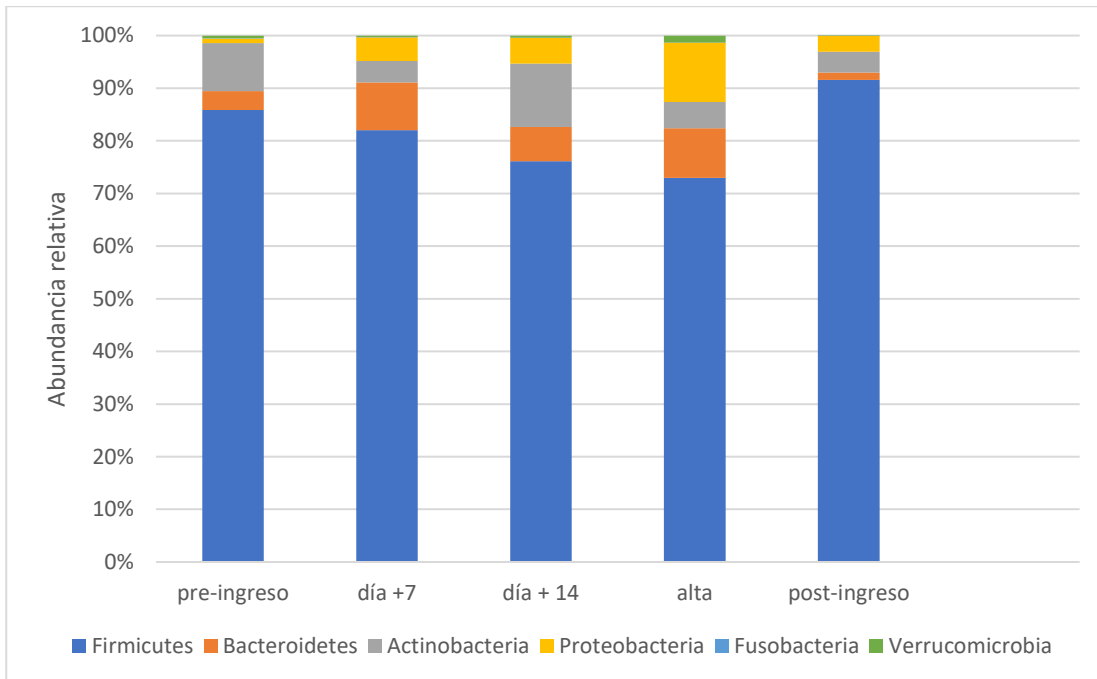


* $p=0.02$. D-7: día pre-ingreso, D +30: día del alta y D+45: día post-ingreso.

Los cambios en la composición de la microbiota durante el estudio en los pacientes que recibieron TPH alogénico se representan en la figura 22.

Figura 22

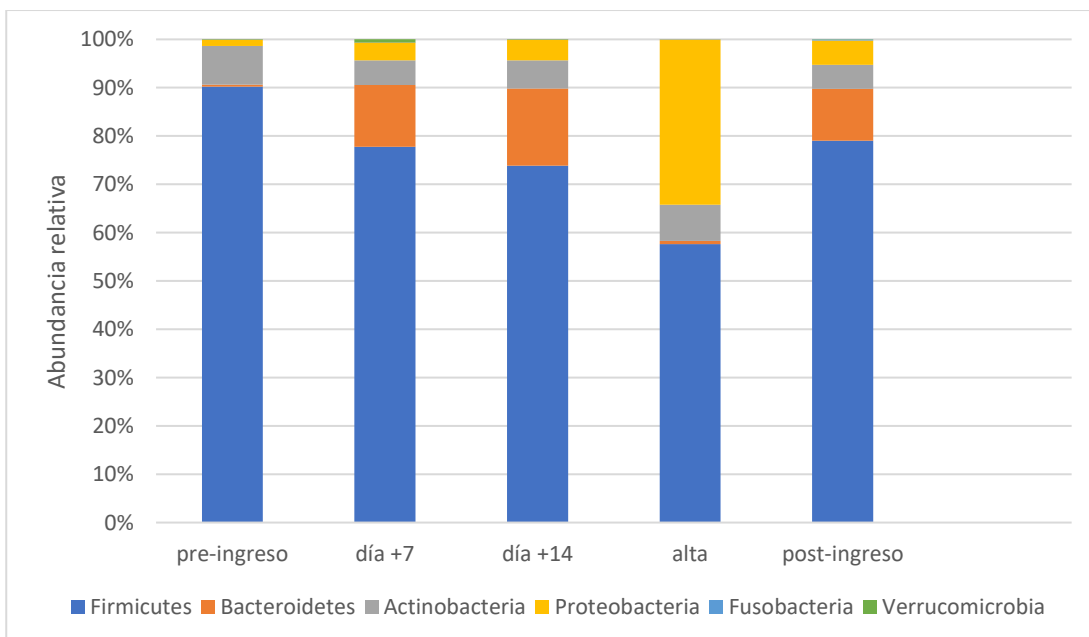
Evolución de la microbiota intestinal a nivel de filo en los TPH alogénicos.



Los cambios en la composición de la microbiota durante el estudio en los pacientes que recibieron TPH autólogo se representan en la figura 23.

Figura 23

Evolución de la microbiota intestinal a nivel de filo en los TPH autólogos.



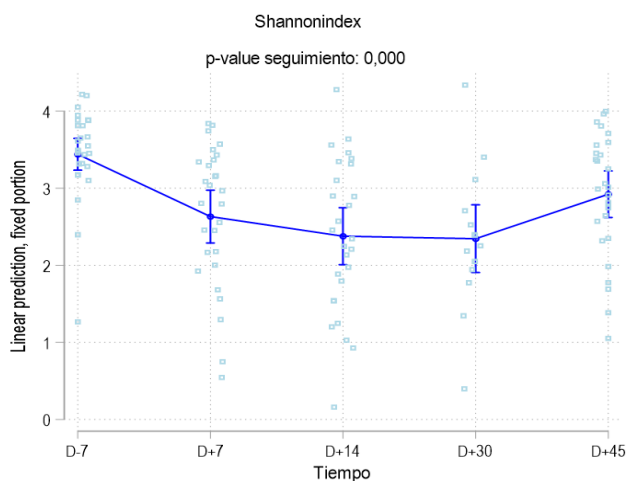
DESCRIPCIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA DIVERSIDAD DE LA MICROBIOTA.

La diversidad de microbiota intestinal se analizó mediante el índice de Shannon (diversidad) y el índice de Chao 1 (riqueza). Ambos presentaron variaciones en su evolución a lo largo del estudio ($p=0.000$ en ambos casos).

La diversidad (índice de Shannon) disminuyó progresivamente hasta el día 14, momento donde presentó sus valores más bajos, presentando una recuperación progresiva en los siguientes controles sin alcanzar los valores basales pre-TPH. La evolución en el índice de Shannon se detalla en la figura 24.

Figura 24

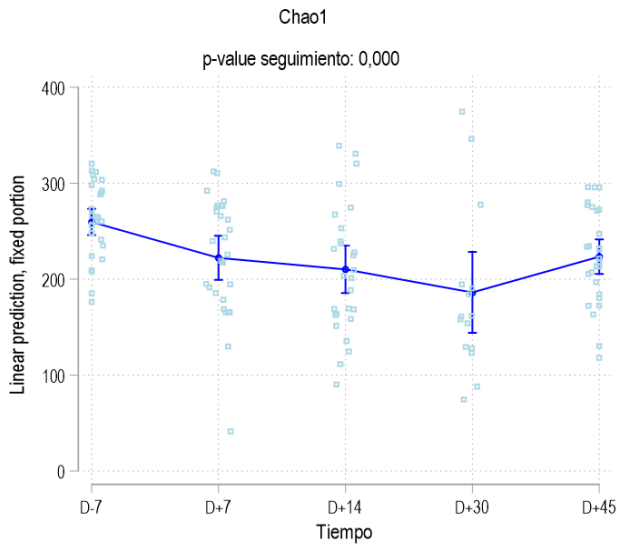
Evolución del índice de Shannon de la microbiota intestinal durante el estudio.



La riqueza (índice de Chao1) presentó un descenso progresivo hasta alcanzar sus niveles más bajos en el día del alta. En el control post-ingreso, presentó una mejoría sin alcanzar los valores basales previos al TPH. La evolución de la riqueza se describe en la figura 25.

Figura 25

Evolución del índice de Chao1 de la microbiota intestinal durante el estudio.

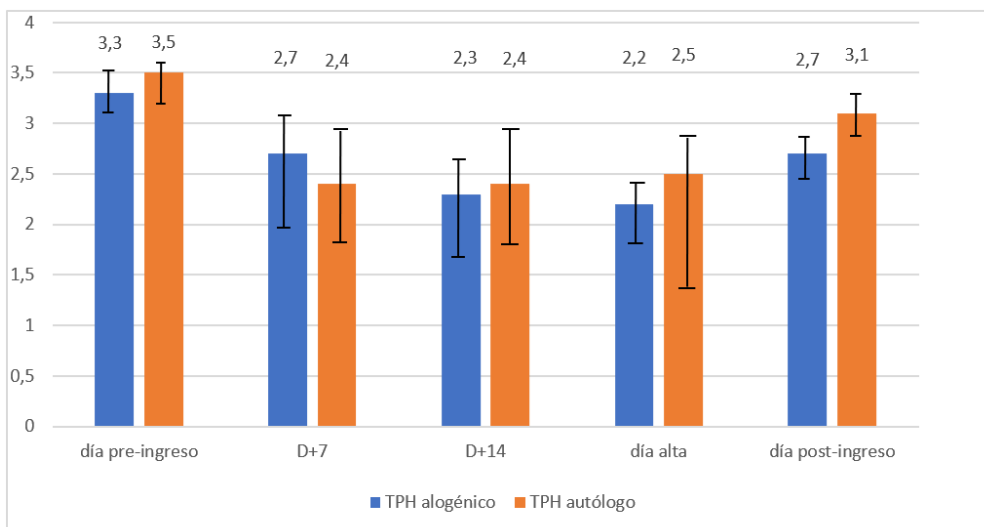


ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LA DIVERSIDAD SEGÚN EL TIPO DE TPH.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el índice de Shannon según el tipo de TPH. Los resultados se detallan en la figuras 26.

Figura 26

Comparación del índice de Shannon según el tipo de TPH.

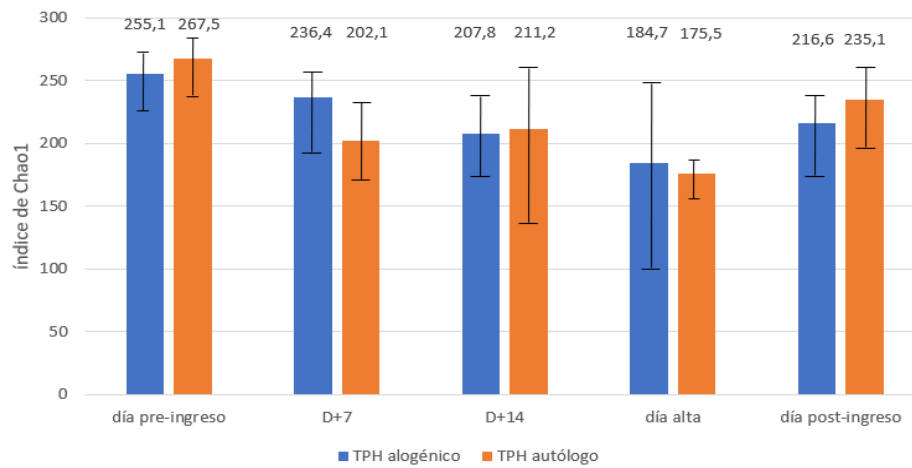


$p > 0.05$

Tampoco se encontraron diferencias en el índice de Chao1 según el tipo de TPH. Los resultados se muestran en las figura 27.

Figura 27

Comparación del índice de Chao1 según el tipo de TPH.

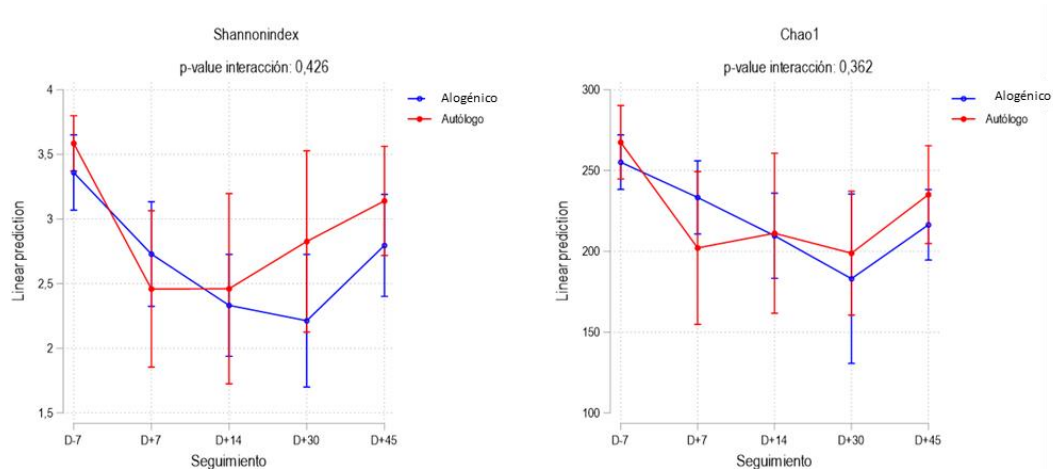


$p > 0.05$

No se encontraron diferencias en las evoluciones de la diversidad ni de la riqueza de la microbiota intestinal entre los dos tipos de TPH. Los resultados se muestran en la figura 28.

Figura 28

Comparación de la evolución del índice de Shannon y el índice de Chao 1 según el tipo de TPH.



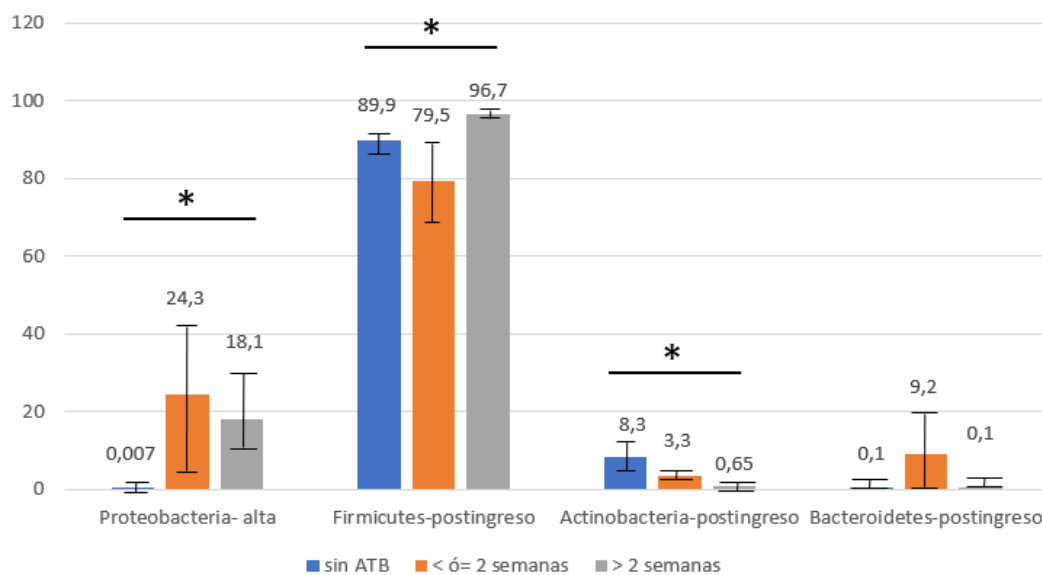
ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE MICROBIOTA Y ANTIBIÓTICOS DE AMPLIO ESPECTRO.

En el día del alta, los pacientes que habían recibido antibióticos de amplio espectro presentaron niveles más elevados de Proteobacteria que aquellos que no los habían recibido ($p=0.01$).

En el control post-ingreso, la abundancia relativa de Firmicutes también se vio afectada por el uso de antibióticos de amplio espectro, de modo que los pacientes que recibieron antibióticos menos de 2 semanas tuvieron un menor porcentaje con respecto a aquellos que recibieron los antibióticos durante más de 2 semanas ($p= 0.03$). Igualmente, el porcentaje de Actinobacterias fue menor en los pacientes tratados con antibiótico de amplio espectro ($p=0.01$). Por otra parte, se observó un mayor porcentaje de Bacteroidetes en aquellos pacientes que habían recibido antibióticos de amplio espectro durante menos de 3 semanas ($p=0.06$). Las alteraciones en la microbiota secundarias a la administración de antibióticos de amplio espectro se muestran en la figura 29.

Figura 29

Cambios en la abundancia relativa de algunas comunidades bacterianas en relación con el uso de antibióticos de amplio espectro.

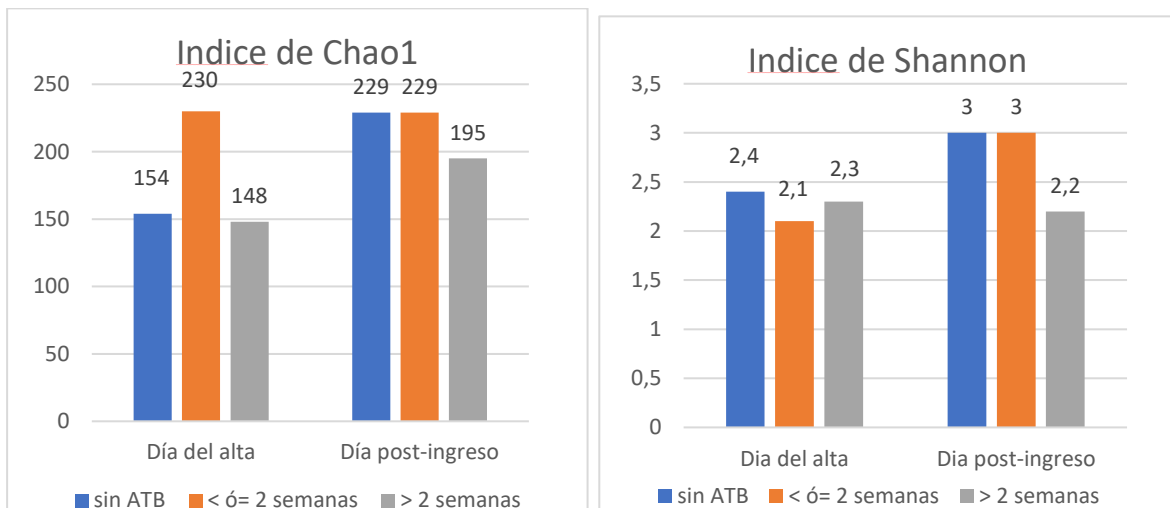


* $p < 0.05$

En nuestro estudio, los índices de Shannon y de Chao1 de las muestras de los días del alta y post-ingreso no se vieron afectados por el uso de antibióticos de amplio espectro. Los resultados se muestran en la figura 30.

Figura 30

Cambios en el índice de Chao1 y Shannon según el uso de antibióticos de amplio espectro al alta y a las 3 semanas del alta.



$p > 0.05$

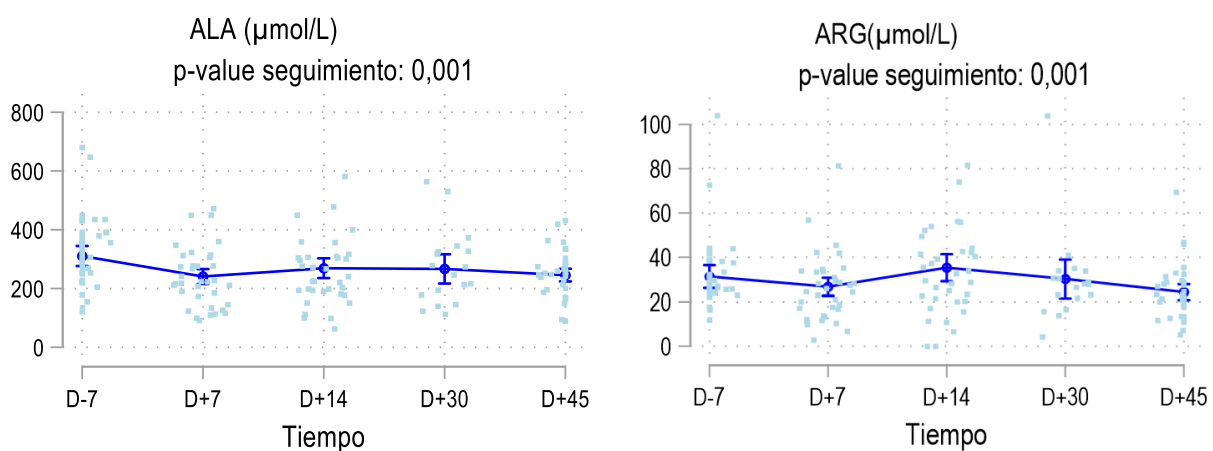
EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE AMINOÁCIDOS.

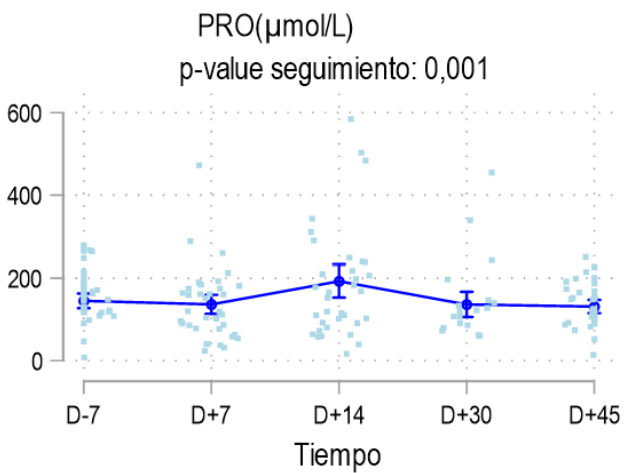
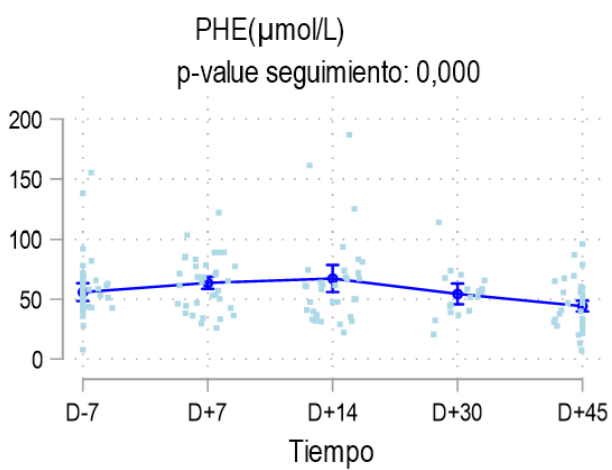
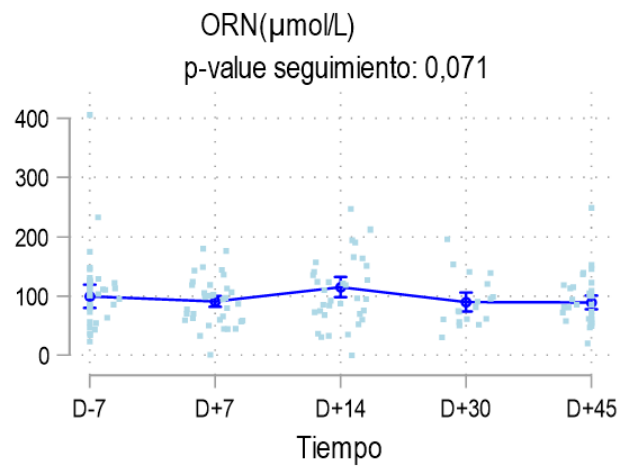
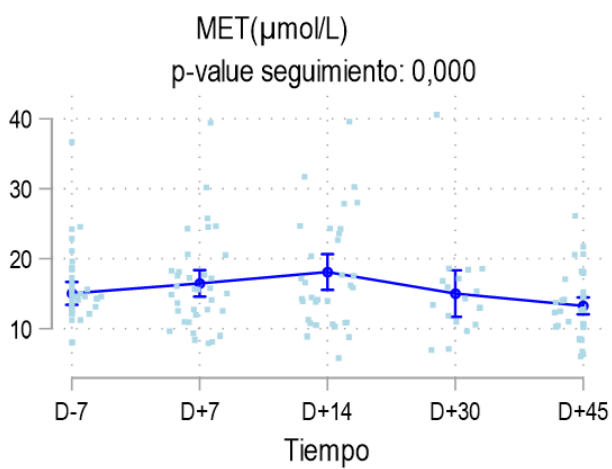
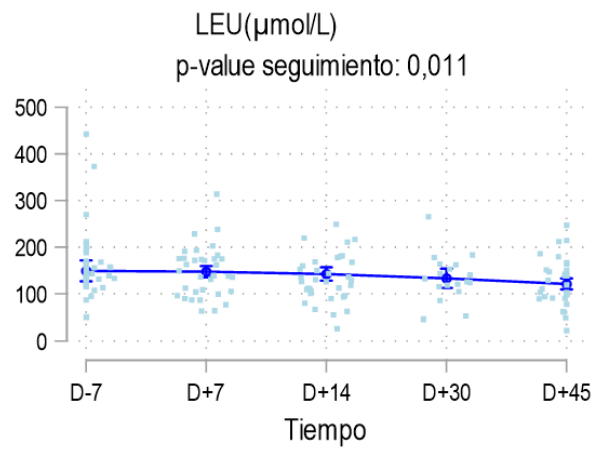
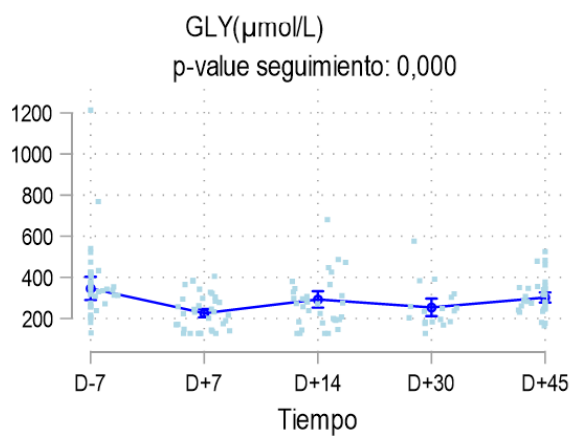
Se analizaron 11 aminoácidos en 5 ocasiones a lo largo del estudio. De ellos, la citrulina se analiza de forma más detallada en otro apartado, debido a su importancia en los pacientes receptores de TPH ya que se considera un marcador de integridad de los enterocitos.

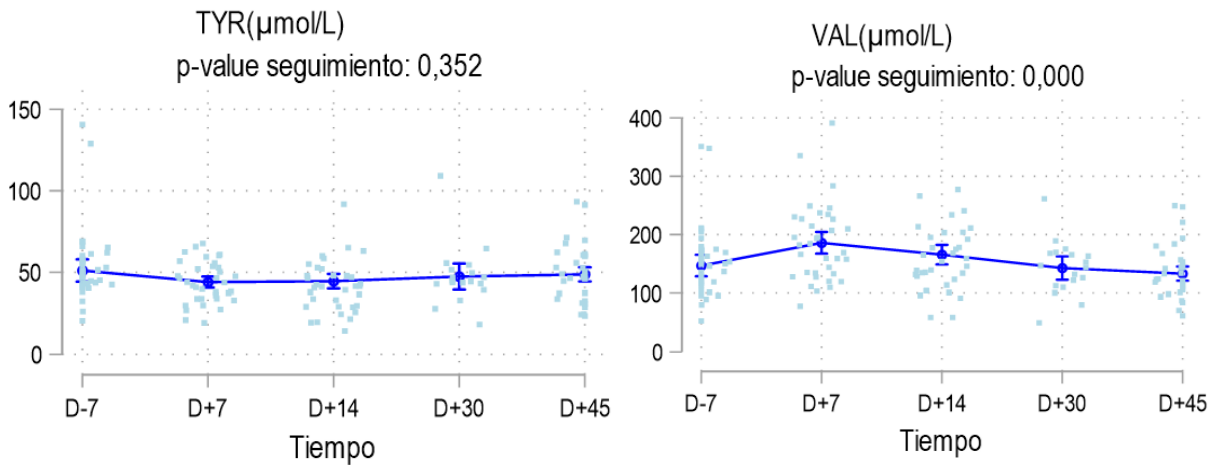
Todos los niveles de los AAE y del resto de aminoácidos, salvo ornitina y tirosina, variaron de forma significativa. El 81% de los aminoácidos presentó mejoría de sus niveles entre los controles +7 y +14. Los aminoácidos alanina, arginina, glicina, metionina (AAE), ornitina, fenilalanina (AAE) y prolina presentaron sus niveles máximos en el día +14. La valina presentó su pico máximo en el día +7. La leucina (AAE) fue el único aminoácido que presentó niveles máximos en el preingreso disminuyendo de forma progresiva durante los controles posteriores. Debe señalarse que la media de los valores de todos los aminoácidos se encontraron dentro del rango de normalidad, según las referencias aportadas por el laboratorio. Los resultados se muestran en la figura 31.

Figura 31

Evolución de los niveles de aminoácidos durante el estudio.



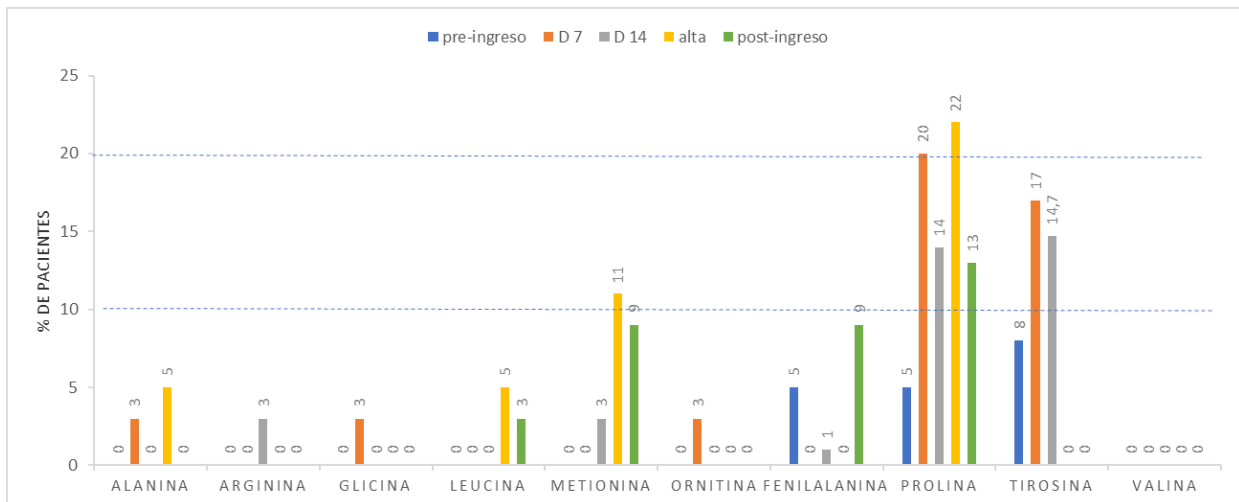




A pesar de que la media de la concentración de aminoácidos permaneció dentro del rango normal, algunos de los pacientes presentaron niveles insuficientes. El porcentaje de pacientes que presentaron niveles insuficientes de aminoácidos según el tipo de aminoácido y el momento del análisis se representa en la figura 32.

Figura 32

Porcentaje de pacientes con niveles de aminoácidos por debajo del límite inferior de la normalidad durante el estudio.



Los aminoácidos para los cuales se detectó con mayor frecuencia niveles inferiores a la normalidad fueron metionina, prolina y tirosina. Los momentos donde se detectó un mayor número de pacientes con aminoácidos por debajo del rango de la normalidad fueron en los controles del día +7, +14 y +30.

COMPARACIÓN DEL PERFIL DE AMINOÁCIDOS ENTRE LOS PACIENTES QUE RECIBEN NUTRICIÓN PARENTERAL Y LOS QUE REALIZAN INGESTA ORAL.

Se realizó un estudio comparativo de los niveles de aminoácidos según si recibían nutrición parenteral o no, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en más del 50% de los aminoácidos analizados. En este análisis se incluye la citrulina.

Los pacientes que recibían NPT en el día +7 presentaron niveles más elevados de metionina (AAE), fenilalanina (AAE) y prolina y niveles más bajos de tirosina y citrulina, de forma estadísticamente significativa. Todas las medias de los niveles de aminoácidos se encontraron dentro su rango de normalidad. Los datos del día +7 se reflejan en la tabla XXXVII:

Tabla XXXVII

Niveles de aminoácidos según si reciben nutrición parenteral en el día +7.

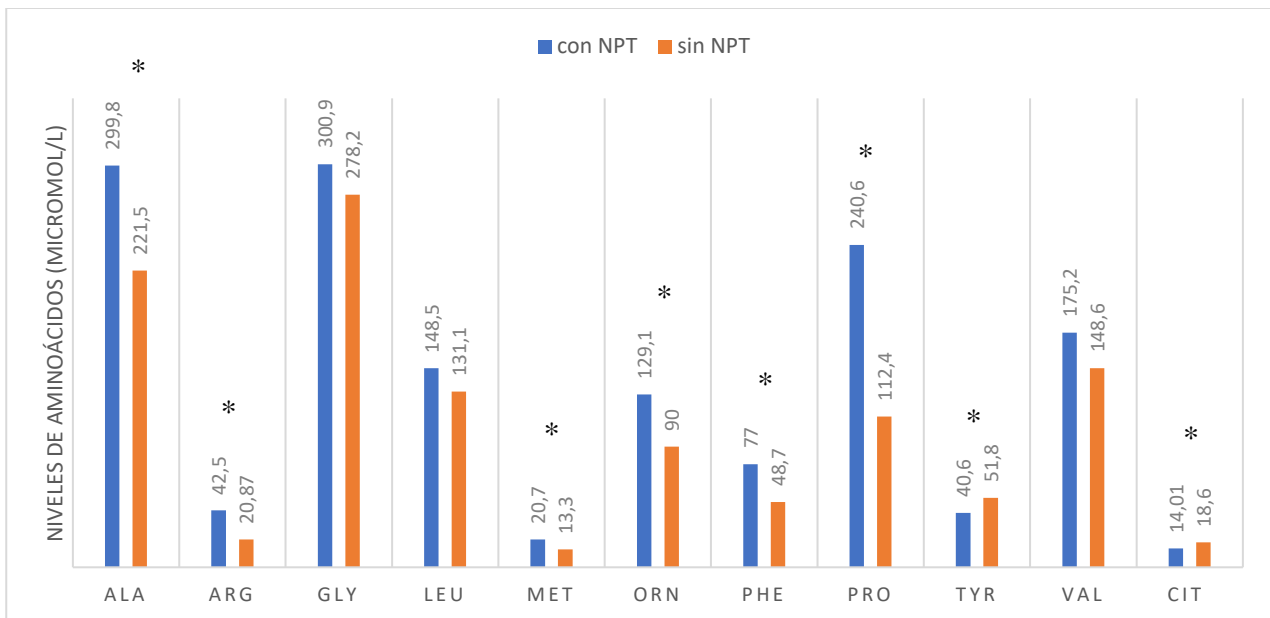
Aminoácidos ($\mu\text{mol/L}$)	Con NPT n = 15 \bar{x} (DE)	Sin NPT n = 20 \bar{x} (DE)	p
Ala	258.5 (76.3)	221.4 (71.2)	0.14
Arg	29.5 (15.8)	23.4 (7.5)	0.13
Gly	230.9 (63)	221.9 (60.9)	0.67
Leu (AAE)	142.5 (41.6)	151.1 (32.4)	0.49
Met (AAE)	18.9 (7.2)	14.5 (3.3)	0.02
Orn	101 (30.2)	83.4 (23.8)	0.06
Phe (AAE)	69.9 (17.5)	58.9 (12.1)	0.03
Pro	168.7 (93.1)	110.1 (30.9)	0.01
Tyr	36.5 (7)	49.6 (8.4)	0.00
Val (AAE)	185.4 (78.3)	186.4 (34)	0.958
Cit	9.6* (4)	13.4* (5.9)	0.04

* niveles inferiores a $<20 \mu\text{mol/L}$. AAE: aminoácido esencial.

En el día +14, los pacientes que recibían NPT presentaron niveles más elevados de alanina, arginina, metionina (AAE), ornitina, fenilalanina (AAE) y prolina y niveles más bajos de tirosina y citrulina, de forma estadísticamente significativa. Todas las medias de los respectivos niveles de aminoácidos presentaron valores dentro de los límites del rango de normalidad salvo la citrulina, que presentó un nivel medio inferior a 20 $\mu\text{mol/L}$. Los niveles de leucina también presentaron una disminución progresiva en los pacientes que recibieron NPT (156 $\mu\text{mol/L}$ pre-ingreso hasta 126 $\mu\text{mol/L}$ en el post-ingreso). Los datos del día +14 se reflejan en la figura 33 y tabla XXXVIII:

Figura 33

Comparación de los niveles de aminoácidos según si reciben nutrición parenteral en el día +14.



* $p < 0.03$

Tabla XXXVIII*Niveles de aminoácidos según si reciben o no NPT en el día +14.*

Aminoácidos ($\mu\text{mol/L}$)	Con NPT n = 15 \bar{x} (DE)	Sin NPT n = 20 \bar{x} (DE)	p
Ala	299.8 (101.9)	221.5 (82.4)	0.02
Arg	42.57 (17.14)	20.87 (9.6)	0.00
Gly	300.9 (109.2)	278.2 (138.1)	0.60
Leu	148.5 (44.4)	131.1 (38.8)	0.26
Met	20.73 (8)	13.35 (3.4)	0.00
Orn	129.1 (47.2)	90 (49.5)	0.03
Phe	77.04 (37.4)	48.7 (14.8)	0.01
Pro	240.6 (127.4)	112.4 (45.3)	0.00
Tyr	40.6 (12.46)	51.85 (11.9)	0.01
Val	175.2 (52.19)	148.6 (42.5)	0.14
Cit	14.01* (10.81)	18.64* (7.5)	0.00

* niveles inferiores a $< 20 \mu\text{mol/L}$.

Los pacientes con elevación de ALT > 31 U/L, presentaron niveles más elevados de tirosina: 52,61 $\mu\text{mol/L}$ (IC 95% 32.34-72.8) comparado con aquellos con cifras de ALT en rango de normalidad: 41.8 $\mu\text{mol/L}$ (IC 95% 23.6-60) ($p=0.01$).

Los pacientes con cifras de ALT > 31 U/L no presentaron diferencias en los niveles de otros aminoácidos como leucina, metionina, ornitina, fenilalanina, valina, en los días +7 y +14. ($p> 0.05$).

CITRULINA: ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES Y DE LOS FACTORES RELACIONADOS.

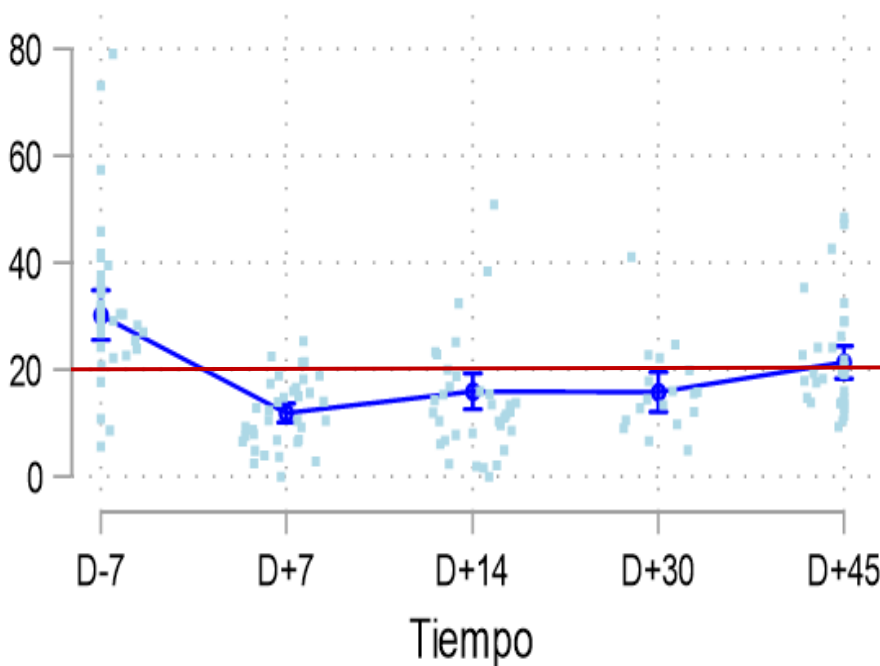
ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE CITRULINA.

Un 13.5% de los pacientes presentaron niveles $< 20 \mu\text{mol/L}$ antes de ingresar. Además, los niveles de citrulina variaron de forma significativa durante el estudio, desde niveles basales dentro del rango de la normalidad, hasta valores por debajo de $20 \mu\text{mol/L}$ en el día +7 del TPH, manteniéndose en los controles del día +14 y al alta. Posteriormente, a las 3 semanas del ingreso, los valores plasmáticos aumentaron levemente pero sin alcanzar los niveles previos al TPH: $30.2 (14.4) \mu\text{mol/L}$, $11.8 (5.5) \mu\text{mol/L}$, $15.6 (9.9) \mu\text{mol/L}$, $15.8 (8.0) \mu\text{mol/L}$, $21.3 (8.75) \mu\text{mol/L}$, respectivamente; $p=0.000$. La evolución de los niveles de citrulina durante el estudio se muestra en la figura 34.

Figura 34

Evolución de la citrulina durante el estudio.

Citrulina ($\mu\text{mol/L}$)



Un 90% de los pacientes presentó niveles inferiores a 20 $\mu\text{mol/L}$ en el día +7 del TPH, manteniéndose niveles inferiores a ese umbral en más del 50% de los pacientes en controles posteriores. El porcentaje de pacientes con niveles inferiores a 20 $\mu\text{mol/L}$ y 10 $\mu\text{mol/L}$ se muestra en la figura 35 y 36 respectivamente.

Figura 35

Porcentaje de pacientes con niveles de citrulina inferiores a 20 $\mu\text{mol/L}$ durante el estudio.

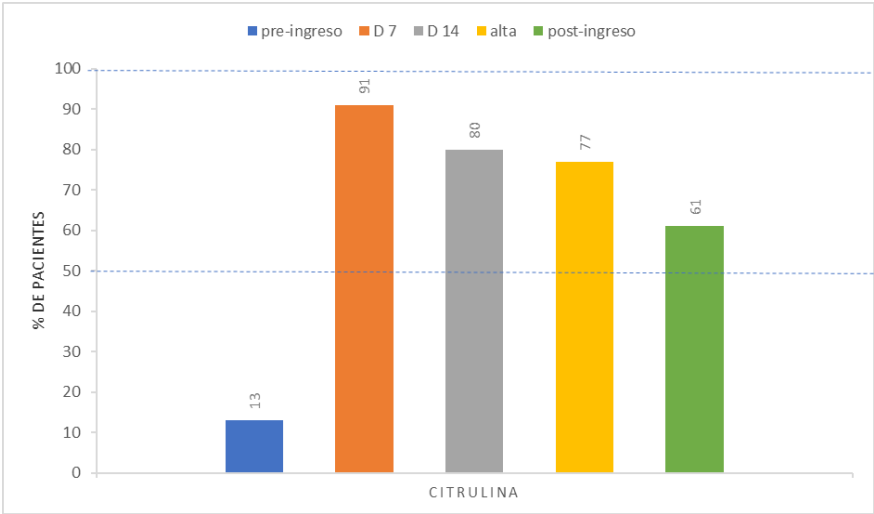
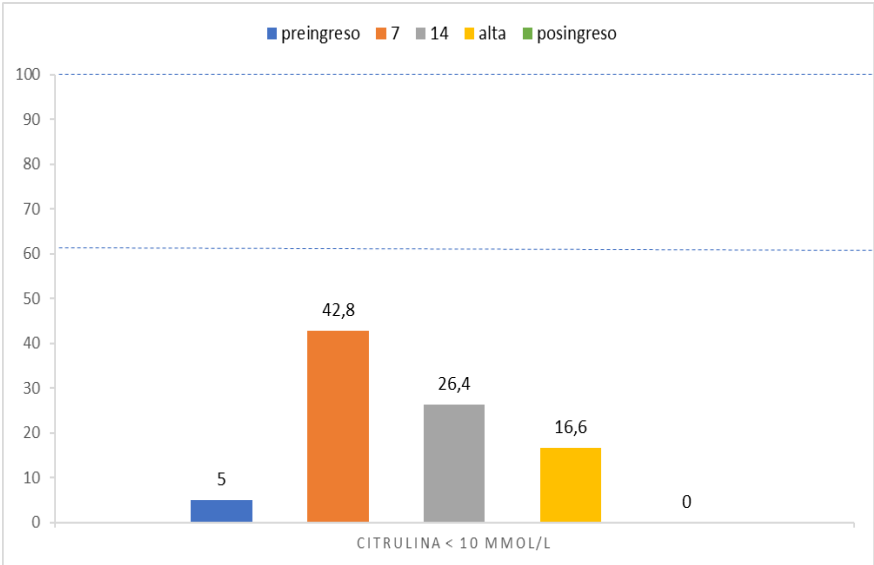


Figura 36

Porcentaje de pacientes con niveles de citrulina inferiores a 10 $\mu\text{mol/L}$ durante el estudio.

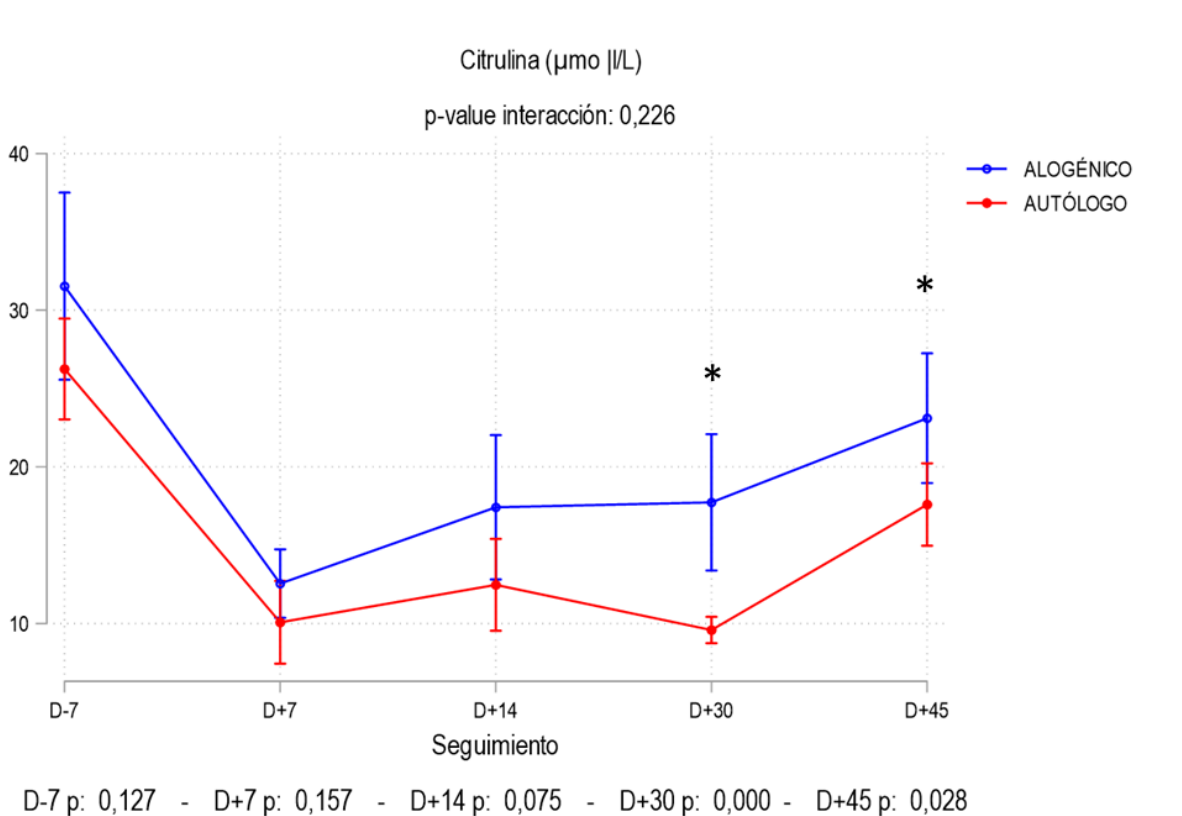


ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE CITRULINA SEGÚN EL TIPO DE TPH.

También se analizaron los niveles de citrulina según el tipo de TPH. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de citrulina según el tipo de TPH recibido, salvo en los controles del alta y post-ingreso, donde los pacientes con TPH-autólogo presentaron niveles menores de forma estadísticamente significativa. ($p=0.00$ y $p=0.02$). Los datos se ven reflejados en la figura 37.

Figura 37

Evolución de los niveles de citrulina según el tipo de TPH.



ANÁLISIS DE OTROS FACTORES QUE INFLUYEN EN LOS NIVELES DE CITRULINA.

Respecto a los niveles de citrulina antes del ingreso, los hombres presentaron niveles mayores que las mujeres : 35,4 (16,9) $\mu\text{mol/L}$ Vs. 24,7 (8,7) $\mu\text{mol/L}$, respectivamente; $p=0.023$). Por otra parte, a mayor DRI, se encontraron niveles más bajos de citrulina (coeficiente de correlación: -0,40 $\mu\text{mol/L}$, IC 95% -0,67, -0,03; $p=0,03$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con la edad, las líneas de tratamiento previo, el índice de Sorrow, el estado de la enfermedad o la ingesta (Kcal ingeridas en la dieta).

Respecto a los niveles de citrulina en el control del día +7, no se encontraron diferencias según el tipo de TPH, de tipo de terapia de acondicionamiento, o de profilaxis, así como según la ingesta. Los niveles de citrulina no se relacionaron con los niveles de PCR en ningún momento de control del estudio.

Finalmente, se demostró una correlación positiva entre la ingesta de calorías y los niveles de citrulina en el día del alta (coeficiente de correlación 0,71, IC 95% 0,34-0,89; $p=0,002$).

No se encontró relación entre los niveles de citrulina y la presencia de diarrea durante todas las mediciones realizadas durante el estudio (todas, $p>0.05$). Tampoco se encontró relación entre los niveles de citrulina y la gravedad de la mucositis alcanzada durante el estudio ($p>0.05$)

ANÁLISIS DE LAS ACILCARNITINAS.

Se analizaron los niveles de acilcarnitinas en 5 ocasiones a lo largo del estudio. Los niveles de carnitina (C:0) y de todas las acilcarnitinas estudiadas (C:2, C:3, C:4, C:5, C:6, C:8, C:10, C:12, C:14, C:16, C:18) variaron de forma significativa salvo C:4. El resumen de las variaciones de las acilcarnitinas más relevantes se recogen en la tabla XXXIX y en la figura 38.

Tabla XXXIX

Niveles de acilcarnitinas durante el estudio.

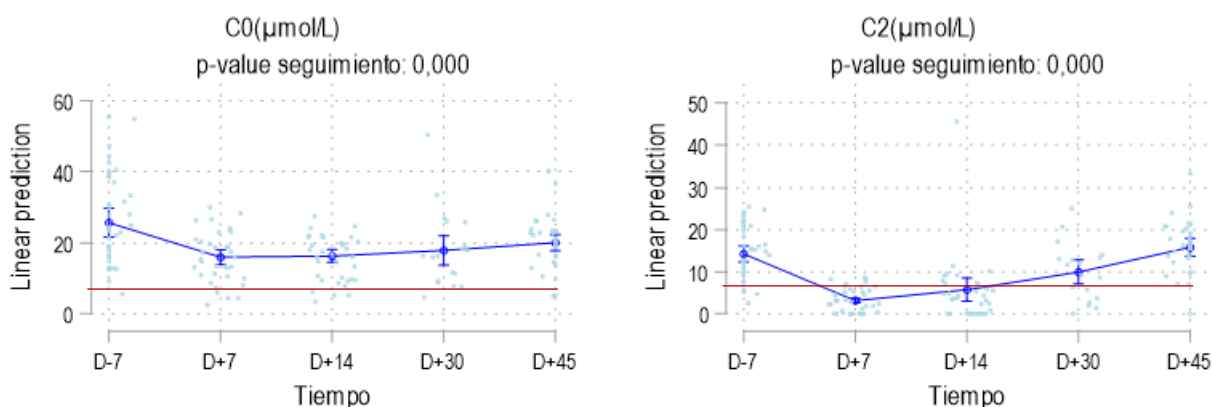
Carnitina y acilcarnitinas	Pre-ingreso (n=37)	Día +7 (n=35)	Día +14 (n=34)	Alta (n=18)	Post-ingreso (n=31)	p
\bar{x} (DE)						
Carnitina	25,7 (12,8)	15,9 (6,2)	16,7 (5,5)	18 (10,5)	20 (6,6)	0.000
C:2	14,1 (5,9)	3,1 (1,6)*	5,8 (8,3)*	9,7 (6,5)	15,9 (6,1)	0.000
C:3	1,6 (0,9)	0,3 (0,1)*	0,5 (0,6)	1,1 (1,5)	1,5 (0,7)	0.000
C:6	0,03 (0,02)	0,02 (0,01)	0,02 (0,019)	0,02 (0,01)	0,03 (0,01)	0.000
C:12	0,02 (0,01)*	0,02(0,007)*	0,01 (0,01)*	0,03 (0,01)	0,03 (0,01)	0.000
C:14	0,06 (0,02)	0,01(0,008)*	0,02 (0,05)*	0,03 (0,02)*	0,06 (0,02)	0.000
C:16	0,9 (0,5)	0,2 (0,1)*	0,3 (0,9)*	0,4 (0,2)*	0,9 (0,3)	0.000
C:18	0,5 (0,3)	0,1 (0,09)*	0,1 (0,2)*	0,1 (0,1)*	0,4 (0,2)	0.000

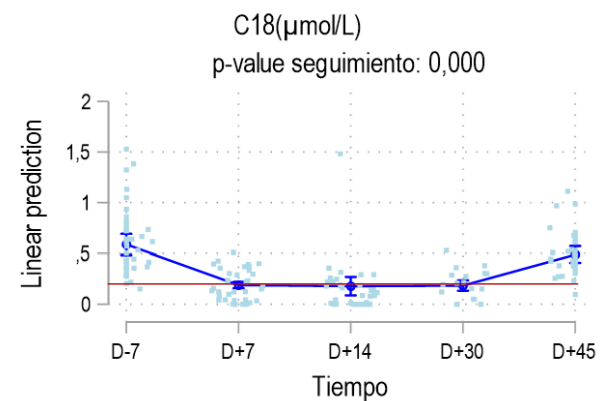
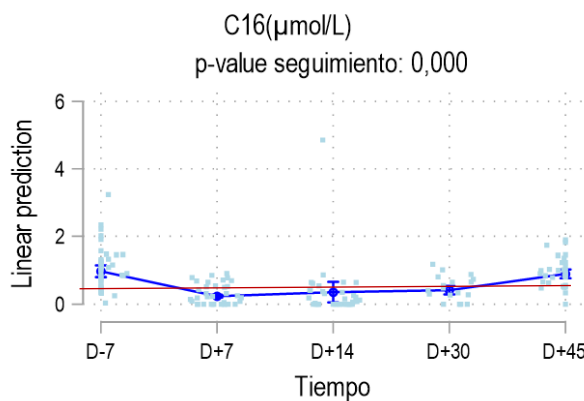
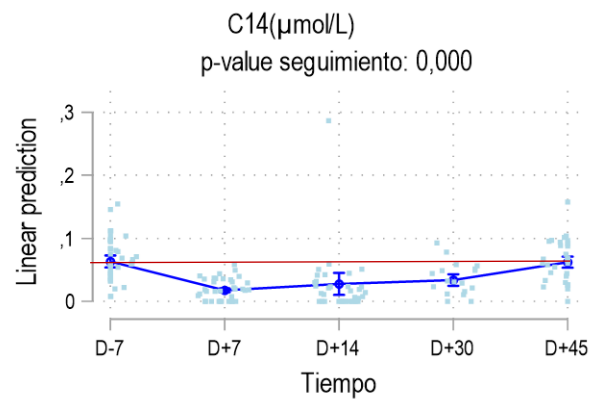
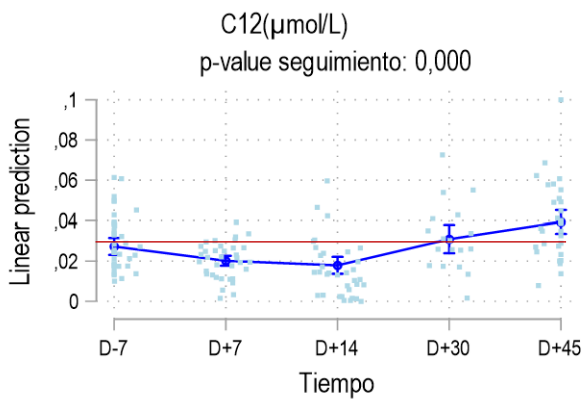
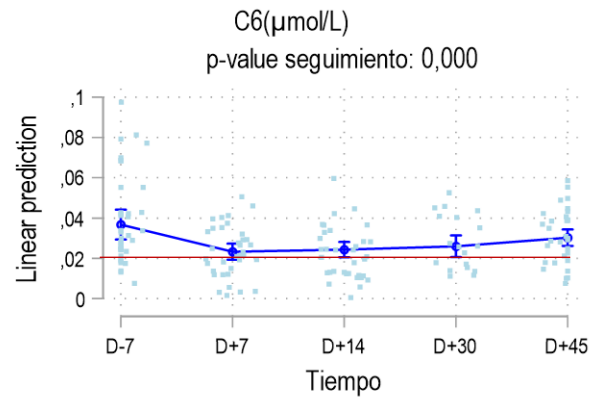
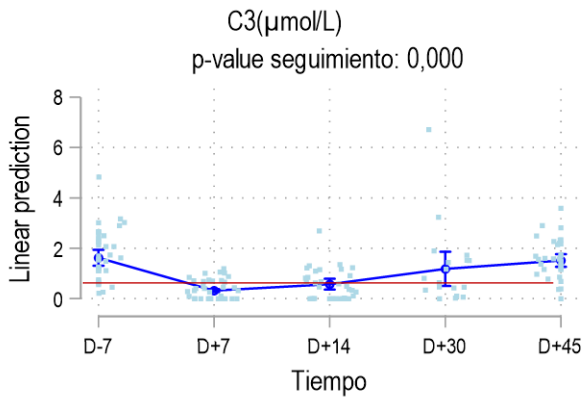
($\mu\text{mol/L}$)

* presentan niveles por debajo del límite inferior de normalidad aportado por el laboratorio de metabólica.

Figura 38

Evolución de la carnitina y de las diferentes acilcarnitinas durante el estudio.



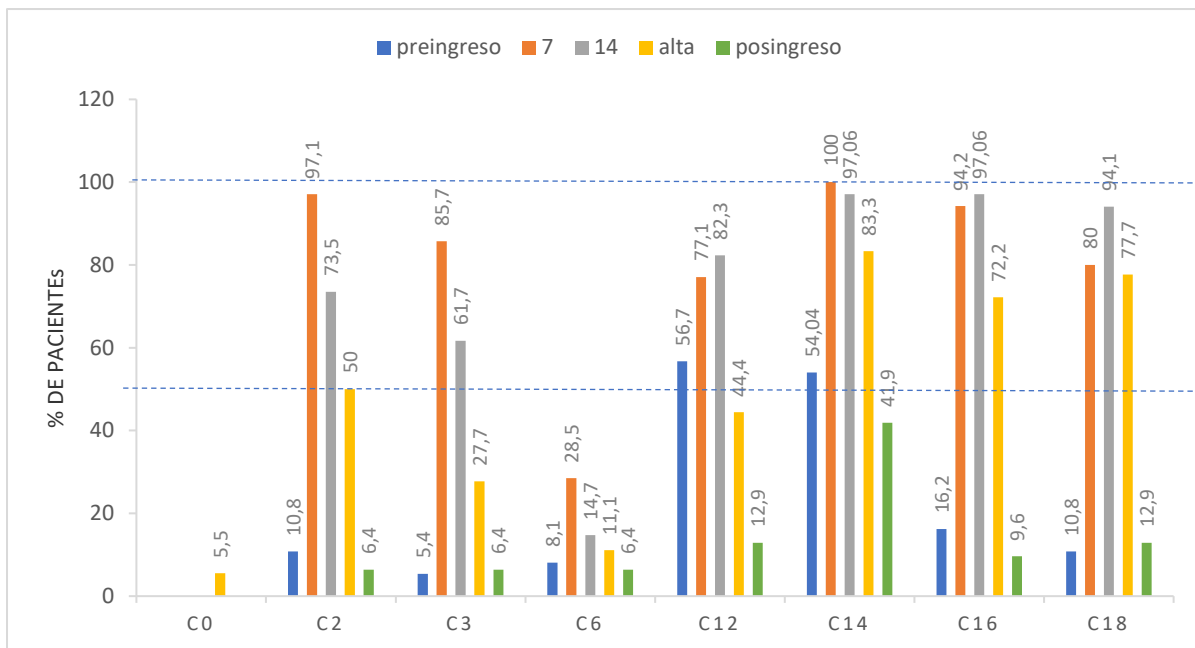


* La línea roja representa el límite inferior del rango de normalidad para cada acilcarnitinas.

El porcentaje de pacientes que presentó niveles bajos de acilcarnitinas (según las referencias de rangos de normalidad aportadas por el laboratorio de metabólomica) fue variable durante los diferentes controles del estudio; los resultados se detallan en la figura 39.

Figura 39

Porcentaje de pacientes con niveles bajos de las principales acilcarnitinas durante el estudio.



En el preingreso: >50% de los pacientes presentaron niveles bajos de las acilcarnitinas de cadena larga: C:12 y C:14. Los controles donde se detectaron mayor número de acilcarnitinas con niveles bajos fueron: en día +7, el día +14 y en el día del alta. Las acilcarnitinas que presentaron mayor porcentaje de pacientes con alteración en sus niveles durante el estudio fueron las acilcarnitinas de cadena larga C:12, C:14, C:16 y C:18 y las menos afectadas fueron la carnitina y C:6. La carnitina no presentó niveles inferiores a la normalidad (deficiencia) en ningún momento del estudio salvo 1 paciente en al día del alta, según los rangos de referencia aportados por el laboratorio.

8 DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

En los últimos años, se ha incrementado el interés en prevenir la desnutrición asociada al TPH, con el objetivo de disminuir las complicaciones relacionadas y aumentar la supervivencia de estos pacientes. Los resultados de este estudio contribuyen a ampliar los conocimientos sobre este aspecto. La originalidad de este estudio radica en el análisis de más de 60 variables relacionadas con el estado nutricional del paciente y en el análisis de sus variaciones, desde los niveles basales previos al TPH, hasta su análisis en 3 ocasiones durante el ingreso y en un control posterior a las 3 semanas del alta hospitalaria. Este trabajo aporta la descripción más completa y detallada publicada hasta la fecha, de los aspectos nutricionales en este tipo de pacientes. La mayor limitación de este estudio es un tamaño muestral pequeño y la pérdida de algunas mediciones.

Las primeras publicaciones sobre la importancia del manejo nutricional de los pacientes que reciben un TPH se inician en los años 80, donde se recogen las primeras recomendaciones en el tratamiento nutricional (Layton et al., 1981), se realizan los primeros estudios del gasto energético mediante calorimetría indirecta (Hutchinson et al., 1984) o se evalúan los cambios en la composición corporal que aparecen tras el TPH (Cheney et al., 1987). Respecto a los estudios sobre la microbiota intestinal, fue en 1974 cuando se publica un estudio realizado en ratones a los que se les realiza un TPH alogénico y mediante la modificación de la microbiota intestinal se disminuye la incidencia de complicaciones secundarias (van Bakkum et al., 1974). Posteriormente se han incrementado de forma exponencial las publicaciones sobre la microbiota intestinal en pacientes que reciben un TPH.

El estado nutricional de los pacientes que reciben un TPH, es un tema de gran interés por varias cuestiones. En primer lugar, por la elevada prevalencia de desnutrición tanto antes, como durante, como tras el TPH, incluso a largo plazo (Rieger et al., 2015). En segundo lugar, porque de momento no se ha encontrado información sólida sobre cuál es el tratamiento nutricional óptimo para evitar la importante desnutrición asociada (Muscaritoli et al., 2021). En tercer lugar, debido a la importancia que tiene la microbiota en estos pacientes, ya que se ha relacionado con el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal y con el sistema inmune, entre otras muchas funciones. Y, por último, debido a la detección de posibles biomarcadores mediante el

estudio del perfil metabólico de estos pacientes, que ayudan a categorizarlos en cuanto al riesgo de complicaciones asociadas. Además, tanto la mejoría en el estado nutricional, como la modulación de la microbiota o del perfil metabólico pueden ser objetivos de posibles dianas terapéuticas.

A continuación, se comentan los hallazgos más relevantes del estudio.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES RECEPTORES DE TPH.

El tamaño muestral de este trabajo se estimó para encontrar diferencias estadísticamente significativas teniendo en cuenta que el número de TPH al año que realiza nuestro centro estaba en 57-67 pacientes/año, los 2 años previos al inicio del estudio (2014 y 2015, respectivamente) (Organización Nacional de Trasplantes, 2022). El tamaño muestral es similar al descrito en las publicaciones referentes en este tipo de pacientes (Tvedt et al., 2020, Szovati et al., 2023). En publicaciones donde se analiza el gasto energético o medidas antropométricas o de los perfiles metabólicos, los tamaños muestrales se encuentran entre 18-50 pacientes aproximadamente, aunque en las publicaciones referentes a la microbiota intestinal, los tamaños muestrales son mayores (1.362 pacientes en un estudio internacional multicéntrico (Peled et al., 2020).

La descripción de las características clínicas de los pacientes receptores de TPH permite identificar factores que puedan influir en los resultados. En nuestra serie, los pacientes presentaron una edad media de 52.8 años antes del trasplante, similar a las publicaciones de referencia realizadas en pacientes adultos. La inclusión de pacientes en la presente tesis se realizó mediante la aportación de la información acerca del estudio a todos los pacientes que eran programados e informados del ingreso hospitalario para recibir un TPH, en total 186 pacientes (desde enero 2016 hasta abril 2018). Para ser incluidos, los pacientes debían cumplir con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión y aceptar y firmar el consentimiento informado. Por lo tanto, la distribución de los pacientes en cuanto a las características clínicas basales fue aleatoria, ya que la inclusión de los pacientes se realizó de forma consecutiva según cumplieran con las premisas anteriormente descritas (aproximadamente 1 de cada 5 pacientes informados del estudio cumplió con estas

premisas). La mayoría de los pacientes incluidos en nuestro trabajo recibió un TPH alogénico (72.5%) y el resto autólogo, cifras similares a los TPH alogénicos que se realizaron en nuestro centro entre los años 2016 y 2018 (65-70% de TPH alogénicos), según el registro nacional de trasplantes (Organización Nacional de Trasplantes, 2022).

La mayoría de las publicaciones en las que se analizan variables similares a nuestro estudio están realizadas en pacientes que reciben un TPH- alogénico o que reciben terapias mieloablativas. Sin embargo, hay menos información sobre ambos tipos de TPH. La escasez de publicaciones en pacientes que reciben un TPH autólogo probablemente obedezca al menor riesgo nutricional asociado, al presentar menor clínica gastrointestinal, menos complicaciones agudas así como por la ausencia de la EICR.

El diseño de la presente tesis permite la obtención de información valiosa a lo largo del periodo asociado a mayores cambios biológicos en pacientes receptores de TPH. Así, se dispone de información acerca de la situación basal, en varios momentos evolutivos del propio TPH y tras el alta de los pacientes. Este análisis exhaustivo es más preciso y riguroso que el de otras series de la literatura, lo que confiere mayor valor a los datos presentados. Por otra parte, la estancia de los pacientes en el hospital fue similar a la comunicada en la literatura (Szovati et al., 2023), lo que implica que los datos aquí presentados no están sesgados por un mayor riesgo de exposición a las complicaciones propias de la estancia hospitalaria prolongada, independientemente de la causa de la hospitalización. Por otra parte, el diseño se adaptó a la situación clínica de los pacientes siempre buscando su mayor confort y un mayor cumplimiento del protocolo del estudio.

Es relevante comentar algunos aspectos relacionados con las mediciones realizadas en cada momento del estudio. En el día del alta se realizaron menos mediciones que en el resto de los controles. Algunas de las razones que justifican este aspecto son: i) en ocasiones, el alta hospitalaria fue realizada coincidiendo con días no laborables, no pudiendo realizarse la calorimetría o la muestra capilar para el perfil metabólico, ii) la ausencia de deposición en el día previo o del alta, imposibilitó la recogida de las muestras de heces en algunos pacientes; en cualquier caso, la pérdida de algunas mediciones en nuestro estudio fue similar a la comunicada en otras publicaciones de pacientes receptores de TPH. Estas pérdidas aparecen de forma más

frecuente cuando se analizan múltiples variables simultáneamente y además, en varias ocasiones durante el mismo estudio, como se describe por ejemplo en un estudio realizado en 43 pacientes receptores de TPH, donde el número de pacientes en los que se pudo recoger la totalidad de los datos previstos varía dependiendo del momento de su realización (Wang et al., 2023). En definitiva, la validez de los datos recogidos en la presente tesis es más que aceptable y, en todo caso, similar a la de la literatura en este campo.

Del mismo modo y con respecto a las características de nuestra serie en cuanto a la presencia de comorbilidades o el índice de riesgo asociado, debe señalarse que son acordes con los datos mostrados en un estudio realizado en una población italiana de similares características (índice de Sorrow 47,5 % Vs. 36 %; DRI de riesgo elevado 20 % Vs. 32 % (Lupo-Stanghellini et al., 2015).

Con respecto a la distribución relativa de hombres y mujeres, en nuestro trabajo fue cercana al 50%, similar a la de otros artículos publicados (Rieger et al., 2015). Igualmente, las indicaciones principales por los cuales los pacientes recibieron un TPH fueron comparables a las de otros centros.

Finalmente, el tipo de terapia de acondicionamiento y la profilaxis del EICR en los TPH alogénicos que se describen en otros trabajos publicados son muy variables, sobre todo dependiendo del país y del centro donde se realizan pero en términos generales son superponibles a las de la presente tesis. Así, tanto la terapia de acondicionamiento (mieloablative o no), los fármacos empleados para la prevención de la EICR, el número de líneas previas de tratamiento o la presencia de enfermedad activa en el momento del TPH son similares a las descritas en la práctica clínica habitual (Shouval et al., 2021).

Las recomendaciones sobre cuál es el tratamiento nutricional óptimo que se debe aportar a los pacientes que reciben un TPH todavía se encuentran en discusión debido a la falta de información contrastada o a las dificultades que presentan estos pacientes para poder recibir nutrición enteral (Muscaritoli et al., 2021). Recientemente se ha publicado un meta-análisis en el que, en comparación con la nutrición parenteral, la administración de la nutrición enteral se asocia a menor riesgo de EICR aguda, menor riesgo de EICR aguda grave y menor riesgo de EICR intestinal, si bien, sin diferencias en la supervivencia a los 100 días (Zama et al., 2021). También se ha observado los beneficios que produce el mantenimiento de la vía enteral en la microbiota de estos pacientes (Muratore et al., 2022).

A pesar de conocer los beneficios asociados a la nutrición enteral, todavía existen dificultades en su aplicación a estos pacientes. La mayoría de los centros europeos que realizan TPH continúan utilizando la nutrición parenteral de forma más frecuente que la enteral (Peric et al., 2018). La baja tolerancia a la nutrición enteral se debe principalmente a la alta prevalencia de síntomas gastrointestinales y a la trombopenia asociada a la fase de aplasia que puede aumentar el riesgo de sangrado tras la colocación de una sonda nasogástrica de alimentación. (Andersen et al., 2020).

De hecho, todos los pacientes de nuestro estudio que precisaron un tratamiento nutricional invasivo presentaron diferentes criterios que contraindicaron la utilización de la nutrición enteral. Los motivos principales de contraindicación de la vía enteral fueron la presencia de diarrea, vómitos incoercibles o dolor abdominal.

El ajuste del tratamiento nutricional del estudio se realizó siguiendo los protocolos de la Unidad de Nutrición y la práctica clínica habitual de nuestro centro, en base a las recomendaciones de las guías de nutrición para paciente hospitalizado vigentes en ese momento (Bozzetti et al., 2009). A pesar de que ningún paciente de nuestra serie realizaba seguimiento por parte de la Unidad de Nutrición del centro previo al TPH, durante el trasplante y al alta se aportaron recomendaciones para realizar una dieta de baja carga bacteriana hasta los 30 días tras el TPH [aunque actualmente existe controversia en esta recomendación (Baumgartner et al., 2017)] y la dieta fue adaptada de forma individual a sus preferencias o necesidades en cuanto a la textura si presentaban disfagia o

ajustada a la presencia de diarrea, hiperglucemia o enfermedad hepática o renal. Considerando que en los pacientes que reciben un TPH está recomendada la realización de actividad física, ya que se ha relacionado con una mayor fuerza muscular, mejor estado funcional, menor incidencia de diarrea y menor necesidad de NPT (Jarden et al., 2009), los pacientes incluidos en la presente tesis recibieron durante el ingreso instrucciones para la realización de ejercicio mediante el uso de pedales estáticos disponibles en cada habitación (práctica clínica habitual en nuestro centro en el momento de la realización de este estudio), aunque no se recogieron datos de actividad física.

Finalmente, cuando los pacientes no alcanzaban el 60% de los requerimientos se inició un tratamiento nutricional, siempre priorizando la vía enteral (mediante ajustes dietéticos o suplementos nutricionales orales). En los casos en los que el acceso enteral no era viable, o aún así, no se alcanzaban los requerimientos suficientes, se inició una nutrición parenteral total o complementaria, adaptada a la ingesta.

Debido a los efectos secundarios asociados con la terapia de acondicionamiento, los pacientes que reciben un TPH presentan mucositis en un elevado porcentaje (entre el 40 y el 80% según la terapia de acondicionamiento utilizada), siendo uno de los motivos principales relacionados con la disminución de la ingesta que presentan estos pacientes. Este hecho se reprodujo claramente en la presente serie, en la que la mayoría (90%) de los pacientes presentaron algún grado de mucositis y en donde en más de la mitad de los pacientes (62%) fue una mucositis grave (grados 3-4 según la clasificación de la OMS) (Kusiak et al., 2020). La incidencia y la duración de la mucositis en nuestro estudio fue similar a la observada en otras series publicadas, entre 5-36 días (Nakagaki et al., 2022). La presencia de mucositis grave en nuestro estudio fue más frecuente en los pacientes con terapia mieloablativa que en aquellos que recibieron terapia de intensidad reducida siendo similar entre los pacientes que habían recibido un TPH autólogo o un TPH alogénico; estos resultados son similares a los descritos en estudios previos (Bowen & Wardill, 2017). Desde la realización de la presente tesis se ha implantado en nuestro centro la crioterapia en determinados pacientes debido a que se asocia a una disminución de la incidencia de mucositis grave (por ejemplo, en el tratamiento con melfalán) (Elad et al., 2020). Por tanto, la posible reducción en la incidencia de mucositis puede implicar una disminución de las necesidades de tratamiento nutricional invasivo en estos pacientes. Este dato debe ser tenido en cuenta para la extrapolación de los resultados o en el diseño de futuras líneas de investigación.

La presencia de diarrea en estos pacientes es frecuente y multifactorial por lo que resulta difícil su correcta clasificación, salvo que se apoye en otras pruebas diagnósticas como pueden ser el cultivo de heces o la realización de una endoscopia con o sin evaluación histológica. Entre los posibles factores etiológicos que se han descrito destacan: la intolerancia a la lactosa por disminución de la lactasa secundaria a la quimioterapia y por la alteración de la microbiota, la alteración de la mucosa intestinal como un efecto tóxico de la terapia de acondicionamiento, la disbiosis relacionada con la administración de antibióticos o a la presencia de microorganismos relacionados con el desarrollo de diarrea como pueden ser algunos virus, bacterias, hongos o parásitos. Entre los microorganismos más frecuentes descritos en la literatura asociados a diarrea en estos pacientes están el CMV o el *Clostridioides*. En ocasiones, la diarrea también puede aparecer tras la deshabitación rápida a opioides (Pujante et al., 2019) o en relación con otros fármacos administrados como los antieméticos, procinéticos, laxantes, etc.

Como era de esperar, cerca de la mitad de los pacientes de nuestra serie presentó diarrea (40%), sobre todo en los días +7 y +14 tras el trasplante, siendo mínima en el resto de los controles del estudio. La presencia de diarrea durante el ingreso motivó cambios en la prescripción nutricional de modo que se proporcionó una dieta de baja carga bacteriana, sin lactosa, baja en fibra insoluble y baja en grasa. Éste podría ser uno de los motivos por los que el consumo de lípidos y de fibra se encontraba disminuido respecto a las recomendaciones para paciente hospitalizado (Thibault et al., 2021). La presencia de *Clostridioides difficile* fue muy baja (2.5%) mientras que la de CMV aumentó de forma progresiva desde el día +14 hasta a las 3 semanas del alta donde afecta a cerca de la mitad de los pacientes, dato similar a lo descrito en la literatura (Rovira & Camps, 2007).

Con respecto a la ingesta de calorías, los pacientes de nuestro estudio presentaron una importante disminución de ésta sobre todo los días +7 y +14. La disminución de la ingesta es similar a la de otros trabajos publicados, lo que indica la presencia universal de este problema (Cioce et al., 2022). Posteriormente al día +14 la ingesta presentó una mejoría progresiva, alcanzando las calorías ingeridas registradas antes del ingreso. Cabe la posibilidad de que antes del ingreso, los pacientes realizaran una ingesta superior a la habitual a causa del conocimiento del riesgo de presentar una disminución de ésta tras el TPH. Esta información no fue recogida y podría considerarse como un sesgo en la determinación de las calorías ingeridas en el control previo al ingreso.

La evaluación de la ingesta durante el estudio para el ajuste del tratamiento nutricional, fue realizada de acuerdo con la práctica clínica habitual de nuestro centro (mediante un recuerdo de

24 horas referido por el paciente o a través de la historia clínica electrónica con datos aportados por el personal de la Unidad de TPH).

En este trabajo también se recogieron los datos de un registro dietético de 24 horas, realizado 1 día antes de cada control y a través del análisis mediante herramientas digitales, permitió obtener la ingesta total de calorías/día y el consumo de macronutrientes/día. Estos resultados se utilizaron para su análisis posterior en el estudio y no fueron tenidos en cuenta para el ajuste del tratamiento nutricional.

La mayoría de los pacientes alcanzaron requerimientos nutricionales (de al menos el 60%) en todos los controles del estudio, salvo en los controles de los días +7 y en el día del alta, momentos en los cuales un importante número de pacientes mostraron recibir menos aportes nutricionales de los necesarios. Esto puede ser debido a que en la práctica clínica habitual no se cuantifica la ingesta de forma estricta y la valoración de ésta podría estar sobreestimada respecto de la ingesta real.

Por otro lado, a todos de los pacientes que no alcanzaron el 60% de los requerimientos en el día +7 se les inició una NPT en días posteriores, por lo que probablemente la administración de NPT fue correcta pero tardía. Es importante destacar la baja ingesta de suplementos nutricionales orales tanto en el día del alta como a las 3 semanas posteriores, que podrían haber mejorado el aporte energético en estos días ayudando a la recuperación de los pacientes desnutridos.

Todos los pacientes recibieron el mismo SNO, polimérico, hipercalóricos/hiperproteicos y sin fibra (320 Kcal/botella y 20 g de proteína/botella), ningún paciente precisó SNO específicos (bajo índice glucémico u otros).

Debe señalarse que cuando se utilizó el GET calculado en base al GER, un número mayor de pacientes alcanzó los requerimientos mínimos (60%). En otras palabras, los aportes nutricionales se aproximaron más a los requerimientos energéticos según la calorimetría indirecta, siendo de nuevo, el día del alta, el de mayor riesgo. Estos resultados se deberían tener en cuenta a la hora de elaborar los protocolos de tratamiento y seguimiento nutricional de estos pacientes. En este trabajo no se recogieron los motivos relacionados con una baja ingesta (tanto dietética como de SNO). Existen escasas publicaciones donde se recoja el impacto de una baja ingesta en los pacientes receptores de TPH, aunque seguramente sea algo de vital importancia, ya que se ha relacionado a

un mayor riesgo de EICR aguda grave cuando el paciente permanece en ayunas durante > 9 días (Mattsson, et al., 2006).

En nuestro trabajo, la NPT fue prescrita de forma individualizada por los médicos de la Unidad de Nutrición, especialistas en Endocrinología y Nutrición Clínica y Dietética. Cerca del 80% de los pacientes del estudio recibió NPT total o complementaria con una duración aproximada de 3 semanas. Se contabilizó como NPT, aquella que había recibido el paciente 24 horas antes de la realización de las pruebas del estudio. El porcentaje de pacientes que recibió NPT fue similar a lo referido en un metaanálisis publicado recientemente para analizar el tratamiento nutricional que reciben este tipo de pacientes (Zama et al., 2021). En nuestra serie, el 46% de los pacientes recibía NPT en el día +7, el 68.4% en el día +14 y el 10.5% en el día del alta y las calorías administradas mediante la NPT en estos momentos fueron de 1538 Kcal, 1537 Kcal y 1295 Kcal respectivamente. La cantidad de Kcal o gramos de nitrógeno aportado mediante la NPT fue similar entre los días +7 y +14 (14 g de nitrógeno y 1526 Kcal en ambos días). En el día +7, el porcentaje de pacientes que recibía NPT coincide con los pacientes que realizaban una ingesta < 200 Kcal (46.1%). En el día 14, los pacientes que no alcanzaban 200 Kcal/día fueron similares a los del día+7 (47%), pero en este caso, un mayor número de pacientes recibió NPT (68.4%), debido a que la ingesta oral fue mayor que en el día +7, pero continuó siendo insuficiente (915Kcal) y no alcanzaron los requerimientos energéticos suficientes para poder suspender la NPT.

Además de cuantificar la dieta en base a las calorías ingeridas, se realizó una valoración de la calidad de ésta en base a la distribución de las Kcal provenientes de los macronutrientes (hidratos de carbono, proteína y lípidos) y la cantidad de fibra ingerida. Las recomendaciones nutricionales en población sana varían dependiendo de un organismo u otro. La OMS propone que un mayor consumo de hidratos de carbono (sobre todo en relación con un mayor consumo de arroz o patata) respecto a otras recomendaciones como AECOSAN (FAO/WHO/UNU, 1985; AECOSAN, 2020). La OMS recomienda una distribución de calorías totales al día de: 55-75% de hidratos de carbono, un 10-15 % de proteínas y 15-30% de lípidos y < 10% de grasa saturada, además de un consumo de fibra de 25 g/día. AECOSAN promueve una alimentación con algo menos hidratos de carbono y con más proteína: 45-60% de hidratos de carbono, 12-20% de proteína, coincidiendo en la cantidad de lípidos o de fibra. Las guías europeas de nutrición en paciente hospitalizado recomiendan un mayor consumo de energía proveniente de las proteínas y un menor consumo de

hidratos de carbono: 50% de hidratos de carbono, 25% de proteínas, 30% de lípidos y 30 g/día de fibra (Thibault et al., 2021). Se ha demostrado en diversas publicaciones los beneficios de la fibra para el organismo (Muratore et al., 2022). Una dieta rica en celulosa y pectina se ha relacionado con múltiples beneficios para el organismo como la síntesis de ácidos grasos de cadena corta (AGCCC) (ácido butírico, acético y propiónico) producidos por medio de la microbiota intestinal. También es un nutriente esencial para los enterocitos, dificulta el crecimiento de microorganismos patógenos y aumenta el volumen de las heces. Por otro lado, los AGCC son absorbidos en el colon ascendente, dirigidos al hígado y mediante la acetil coenzima participan en la síntesis lipídica en el ciclo de Krebs o en la gluconeogénesis (ácido propiónico) (Álvarez et al, 2021).

En este estudio, los pacientes en situación ambulatoria, antes y después del ingreso, consumieron un mayor porcentaje de calorías proveniente de los lípidos que lo recomendados por la OMS (33.5% y 37.2%, respectivamente), esto podría provocar un mayor estado proinflamatorio a través de un aumento de los lipopolisacáridos (Cani et al., 2007). Durante el ingreso el consumo de proteínas fue adecuado según las recomendaciones para población sana (entre 13.6 y 17.2%) pero no alcanzaron el 25% de las Kcal totales que recomiendan las guías europeas de nutrición para paciente hospitalizado (Thibault et al., 2021). El consumo de fibra fue bajo en todos los controles del estudio respecto de las recomendaciones para población sana. Durante el ingreso, esto puede estar relacionado a que una de las medidas dietéticas ante la presencia de diarrea (presente en el 40% de los pacientes) es la disminución de la fibra, sobre todo de la insoluble (Kaewdech et al., 2022), pero en los controles pre y post-ingreso, la presencia de diarrea fue mínima y el consumo de fibra esperado en estos controles debería haber sido mayor. Con estos datos sería interesante analizar si el bajo consumo de fibra se observa en otros estudios similares.

El consumo de fibra se ha relacionado con una menor inflamación, menor disbiosis o menor riesgo de translocación bacteriana en los pacientes que reciben un TPH (Muratore et al., 2022), por otro lado, es conocido que intervenciones en la dieta a corto plazo pueden inducir cambios en la microbiota intestinal de forma rápida, sobre todo en variaciones del consumo de fibra (Álvarez-Calatayud et al., 2018). Con estas premisas, podría ser interesante para futuras investigaciones determinar si el consumo de fibra en pacientes que reciben un TPH conlleva riesgos asociados o si por el contrario mejora los resultados del TPH, disminuye las complicaciones asociadas o afecta a la microbiota.

Existen escasas publicaciones donde se analice los efectos de la inmunonutrición en estos pacientes. El aporte de 1.8 g/día de eicopentaenoico (EPA) oral durante 3 semanas pre-TPH hasta 180 días después se ha relacionado con una mayor supervivencia, menores niveles de algunas citoquinas (IL-10 , INF, TNF α) y menores niveles de algunos biomarcadores inflamatorios (leucotrienos, tromboxanos y prostaglandinas), aunque el estudio fue realizado en 25 pacientes y no fue randomizado ni controlado con placebo (Takatsuka et al., 2001). No hay estudios posteriores donde se haya confirmado este posible beneficio y sería interesante su análisis en estudios futuros.

A pesar de la existencia de guías clínicas europeas de nutrición en paciente receptores de TPH, se ha detectado que existe una baja adherencia a estas recomendaciones en los diferentes centros europeos dedicados a TPH. En una encuesta realizada recientemente a 16 países registrados en la *European Society for Blood Marrow Transplantation* encontraron importantes diferencias en el manejo nutricional entre los diferentes países (Botti et al., 2020). En otro estudio anterior, realizado en el 2015 en 23 centros italianos especializados en TPH, sólo en el 22% de estos centros la decisión sobre el tratamiento nutricional se realizó mediante la combinación del hematólogo con el especialista de nutrición, a pesar de que el 60% refirieron tener acceso a este tipo de especialista, además el 40% de estos centros no realizaron registro de la ingesta y el 60% refirió no tener un protocolo de tratamiento o seguimiento nutricional específico (Botti et al., 2015).

DESNUTRICIÓN Y COMPOSICIÓN CORPORAL EN LOS PACIENTES RECEPTORES DE TPH

Es conocida la importancia de la composición corporal en los pacientes receptores de TPH. En una revisión sistemática reciente se recoge el impacto que produce tanto la desnutrición como la obesidad en los resultados del TPH (Price & Kim, 2022). Los pacientes con obesidad presentan más riesgo de EICR y mayor mortalidad no relacionada con el TPH y los pacientes con un bajo IMC presentan menor supervivencia y mayor mortalidad relacionada o no relacionada con el TPH (Fuji et al., 2015)

Para definir la desnutrición en los pacientes de nuestra serie, se utilizaron los criterios GLIM (un consenso internacional con el objetivo de unificar de forma global el diagnóstico de la desnutrición relacionada a la enfermedad) (Cederholm et al, 2019). Estos criterios han sido validados en múltiples estudios posteriores en diferentes poblaciones y/o patologías (Fontane et al., 2023) pero de momento, no han sido validados en paciente receptores de TPH, salvo una publicación realizada en población china mediante los criterios ajustados a población asiática: *ChinaGLIM standards* (Guo et al., 2023).

El análisis de composición corporal de los pacientes de nuestro trabajo se realizó mediante la utilización de DEXA siguiendo las recomendaciones para la valoración de masa muscular de las guías europeas de nutrición (Barazzoni et al., 2022). El DEXA, es un método considerado como *gold standard* ya que ha demostrado ser el más preciso tanto para el análisis de la composición corporal total como por secciones. Es cierto que una de sus limitaciones radica en que asume que la cantidad de grasa sobre el hueso es similar a la cantidad de grasa sobre el tejido sin hueso. También el DEXA asume la misma hidratación de los tejidos magros, pero la hidratación puede variar con la edad, el sexo o la presencia de la enfermedad, lo que podría ser una posible limitación a la hora de interpretar sus resultados. (Kuriyan R, 2018)

Respecto a la definición de sarcopenia y sus puntos de corte han ido variando a lo largo del tiempo debido a la dificultad de extrapolación de los datos, ya que pueden variar en función de la edad, de la población o la etnia (Batsis & Villareal, 2018). Siguiendo un orden cronológico, fue en 1988 cuando se propuso el término sarcopenia (Rosenberg, 1997) pero no fue hasta 2003, cuando se establecieron por primera vez los puntos de corte para definir sarcopenia según la composición corporal utilizando DEXA: masa magra apendicular/talla² < 7.23 Kg/m² para los hombres y < 5.67 Kg/m² para las mujeres y los puntos de corte para obesidad sarcopénica si además presentaban un IMC ≥ 30, (Newman et al., 2003). Posteriormente, se modificaron ligeramente los puntos de corte y se estableció el diagnóstico de obesidad sarcopénica según dos mediciones del DEXA: masa magra apendicular/talla² < 7.26Kg/m² para los hombres y < 5.45 Kg/m² para las mujeres que presentasen un porcentaje de grasa de ≥ 27% en los hombres y ≥ 38% en las mujeres (Baumgartner et al., 2000). Unos años más tarde, estos mismos autores modificaron los puntos de corte del porcentaje de grasa en cuanto a la definición de obesidad sarcopénica a ≥ 28% de masa grasa en hombres y ≥ 40% en mujeres (Baumgartner et al., 2004). Tras estos estudios se han publicado

otros similares recomendando otros puntos de corte en población más joven (Villareal et al., 2005, Bouchard et al., 2009). Aunque no ha sido hasta el 2011, cuando el *International Working Group on Sarcopenia* (IWGSP) aportó una definición algo más completa de sarcopenia donde se incluyó la baja funcionalidad muscular (test de la marcha $<1\text{m/s}$) a la baja masa muscular (Fielding et al., 2011). En el mismo año el *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) publicó el estudio Rosetta, donde se definió sarcopenia como una baja masa muscular (masa magra apendicular/talla² $< 7.23\text{Kg/m}^2$ para los hombres y $< 5.50\text{Kg/m}^2$ para las mujeres asociado a una disminución de la funcionalidad, con diferentes propuestas de métodos de análisis y según el tipo de población analizada) (Cruz-Jentoft et al., 2010). En el año 2018, se reunió de nuevo este último grupo, formando el EWGSOP2, donde se estableció una nueva definición de sarcopenia que incluía nuevos puntos de corte para definir una baja masa muscular ($< 7.0\text{ Kg/m}^2$ para los hombres y $< 5.5\text{Kg/m}^2$ para las mujeres), asociado a baja fuerza muscular o baja funcionalidad muscular (Cruz-Jentoft et al., 2019). Además de estas propuestas existen publicaciones validadas en otros grupos poblacionales donde proponen puntos de corte diferentes, como los propuestos por el *Asian Working Group for Sarcopenia* (Chen et al., 2014). Finalmente, tras la aparición de los criterios GLIM, se recomienda utilizar en población europea unos puntos de corte para baja masa muscular de $< 7.26\text{ Kg/m}^2$ en hombres y $< 5.25\text{ Kg/m}^2$ en mujeres si se utiliza DEXA como método de estudio (Cederholm et al., 2019).

Otras técnicas de análisis de la composición corporal también han sido consideradas como *gold standard* como la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética nuclear o la pletismografía (Woodrow G, 2009). Otras técnicas como la bioimpedanciometría eléctrica también han sido validadas para la definición de sarcopenia, aunque esta técnica no está considerada como de referencia debido a las limitaciones que ofrece la interpretación de sus resultados (Chen et al., 2014).

En nuestro trabajo, se tomaron como referencia para el IMC los puntos de corte recomendados por la OMS (WHO, 2000), los criterios GLIM para definir desnutrición y baja masa muscular y para obesidad sarcopénica la última propuesta vigente para mediciones con DEXA de obesidad sarcopénica (Baumgartner et al., 2004).

La prevalencia de sobrepeso en nuestro estudio antes del ingreso fue del 35% mientras que la de obesidad alcanzó el 25%. Los hombres presentaron un exceso de peso similar al de las mujeres, aunque con una prevalencia algo mayor de obesidad. La prevalencia de exceso de peso encontrado en nuestro estudio coincide con la Encuesta Nacional de Salud realizada en población adulta sana en España realizada en el año de inicio del estudio, en la cual el 61.6% de la población presentaba exceso de peso y un 24 % obesidad, siendo la prevalencia de obesidad algo mayor en los hombres (Ministerio de Sanidad, Consumo Y Bienestar Social, 2017). Además la prevalencia de obesidad en nuestro estudio es similar a la encontrada en otros estudios realizados también en el mismo tipo de pacientes, donde refieren un 37.% de sobrepeso y un 26.6% de obesidad antes del TPH (Doney et al., 2019).

Respecto a la prevalencia de desnutrición, previo al ingreso, de la presente tesis fue del 12.5%, sólo analizando el IMC. Esta prevalencia aumentó hasta el 20% de los pacientes cuando se incluyeron criterios de baja masa muscular aportados por el DEXA (10% desnutrición moderada y 10% grave).

La prevalencia de la desnutrición publicada hasta la actualidad en los pacientes previo a TPH, es variable según el tipo de población estudiada o el método utilizado para su definición. En un estudio realizado en 2.503 pacientes en Norteamérica se detectó en 1.2% de los pacientes (según el IMC); sin embargo en otros dos estudios realizados en Alemania (Rieger et al., 2015) e Italia (Urbain et al., 2013), la prevalencia de desnutrición fue similar a la descrita en el presente estudio (28.3% y 23%, respectivamente). En estos trabajos el diagnóstico de desnutrición se realizó mediante el IMC o la valoración subjetiva global o el ángulo de fase). Similar prevalencia se comunicó en otro estudio más reciente en el que se detectó baja masa muscular mediante el ángulo de fase medido por bioimpedanciometría en el 16.7% de los pacientes al ingreso (Cioce et al., 2022). Por tanto, la prevalencia de desnutrición y de baja muscular de los pacientes de nuestro estudio al ingreso es más acorde con la descrita en poblaciones europeas.

En nuestro trabajo algo más de la mitad de los pacientes presentaron desnutrición (siendo en el 17.6% grave) según los criterios GLIM a las 3 semanas del alta hospitalaria. Cuando se incluyeron los datos de baja masa muscular aportados por el DEXA, no aumentó la detección de desnutrición de forma relevante.

La desnutrición que aparece en este tipo de pacientes descritos en otras publicaciones de referencia es similares a las de esta tesis, con pequeñas variaciones posiblemente debidas a que se utilizan diferentes criterios de desnutrición o dependiendo de la amplitud del periodo de tiempo en el que se realice la medición (Barritta de Defranchi et al., 2015 (Rieger et al., 2015).

Otro dato de relevancia es la presencia de baja masa muscular tras el TPH. En nuestra serie un tercio de los pacientes presentaron este hallazgo siendo más frecuente en hombres. Los resultados hallados en nuestro trabajo son similares a otros estudios publicados con anterioridad (Hung et al; 2013; Hung et al., 2014). En estos estudios la prevalencia de baja masa muscular, como la intensidad de la pérdida de masa muscular son superponibles a las aquí observadas, utilizando los métodos de DEXA y pletismografía, respectivamente.

Llamativamente, fuimos capaces de observar obesidad sarcopénica en el 2% de los hombres al ingreso y en el 11.7% de los hombres al alta incluso en pacientes con normopeso o sobrepeso. Ninguna mujer presentó obesidad sarcopénica ni antes ni en el control tras el alta hospitalaria.

Además, todos los parámetros analizados mediante el DEXA disminuyeron durante el ingreso de forma estadísticamente significativa con similares pérdidas de masa magra que de masa grasa.

Existen escasas publicaciones previas donde se estudie la composición corporal de los pacientes que reciben un TPH mediante la utilización de DEXA en pacientes adultos o que realicen un estudio comparativo realizando un DEXA antes y después del TPH. Así, Hung et al. realizaron un DEXA en 11 pacientes a los 3 meses del TPH (Hung et al, 2014) sin compararlo con un control pre-TPH; Sharma et al. describen los cambios en el DEXA en una población pediátrica (Sharma et al., 2012) y finalmente Pereira et al. analizan mediante DEXA pacientes que habían recibido un TPH durante el año previo encontrando baja masa muscular en el 14% de los pacientes, siendo más elevada en los pacientes que presentan EICR grave (Pereira et al., 2017).

Una observación relevante es que la mayor pérdida de peso se registró entre el ingreso y el día +7 y entre el alta y a las 3 semanas posteriores. Con estos datos, podríamos definir estos periodos como los momentos más críticos de riesgo nutricional debido a la mayor pérdida de peso. Considerando que en el control del día +7, un 46% de los pacientes había iniciado una NPT y que un 20% recibía suplementos nutricionales, parece probable que hayamos asistido a un inicio tardío

del tratamiento nutricional. Este aspecto no ha sido evaluado en la literatura; así, no hemos encontrado publicaciones previas donde se analicen los momentos de mayor pérdida de peso, ya que en los trabajos revisados, se destaca la pérdida de peso de forma global peritrasplante.

Aunque se podría considerar que el periodo comprendido entre el día +7 y el +14, es el más crítico, ya que es en este periodo donde se inician los tratamientos nutricionales invasivos, los datos obtenidos indican que en este periodo, los pacientes presentaron menor pérdida de peso y que, además, el 96% de los pacientes alcanzaron los requerimientos nutricionales. Así, los presentes resultados indican que el tratamiento nutricional, realizado en los días +7 y +14, fue suficiente para alcanzar los requerimientos nutricionales junto con un mantenimiento de peso y que los periodos críticos estarían entre el preingreso y el día +7 y tras el alta hospitalaria. Sería conveniente realizar más estudios basados en este aspecto para confirmar estos resultados.

En nuestro trabajo no encontramos ninguna relación entre haber recibido una ingesta insuficiente (< 60% de los requerimientos) y algún dato de desnutrición como el porcentaje de pérdida de peso, o los cambios detectados en el $MM_a/talla^2$ o en la diferencia entre los percentiles de FFMI de los DEXA realizados pre y post ingreso.

IMPORTANCIA DEL GASTO ENERGÉTICO EN PACIENTES RECEPTORES DE TPH

Las publicaciones donde se determina el gasto energético mediante calorimetría indirecta en pacientes adultos tras un TPH son escasas y sus resultados son variados. La mayoría de estos estudios compara la determinación del gasto energético mediante calorimetría indirecta con la determinación del gasto energético mediante ecuaciones predictivas como la de Harris-Benedict, pero no lo realizan con las recomendaciones de las guías europeas de nutrición en paciente oncológico donde recomiendan que el cálculo se realice en base al peso (25-30 Kcal/Kg/día) (Muscaritoli et al., 2021).

En la presente tesis el GER no presentó importantes variaciones durante el TPH, salvo entre el día +14 y en el momento del alta, con una diferencia entre ellas de -113 (156) Kcal, aunque es posible que no sea clínicamente relevante. Como el GER no presentó variaciones significativas entre el periodo previo al trasplante y el día +14, se podría considerar la realización de una medición del GER mediante calorimetría indirecta para el ajuste del tratamiento nutricional como mínimo en una ocasión en este periodo.

El GER según la masa magra medida mediante el DEXA no presentó variaciones estadísticamente significativas entre el control previo al ingreso y tras el alta hospitalaria. El GER ajustado al peso del paciente varió entre 21.5 y 22.6 Kcal/Kg de peso/día durante el estudio. Estos resultados concuerdan con un estudio publicado recientemente, realizado en 20 pacientes tras TPH (allogénico u autólogo) donde presentan un GER medido mediante calorimetría indirecta en el día +10 del TPH de 23 Kcal/Kg de peso/día (Vieira et al., 2023). Basándonos en estos resultados y en los de nuestro trabajo, las necesidades energéticas que presentan estos pacientes en este periodo son menores a las recomendadas por las guías clínicas de nutrición, por lo que sería muy interesante la realización de más estudios que aporten más información sobre GER que presentan estos pacientes y ayuden a definir de forma más precisa las recomendaciones energéticas.

Las guías europeas de nutrición para paciente hospitalizado recomiendan alcanzar el 100% de lo medido por calorimetría, debido a la baja actividad física que presentan durante el ingreso (Thibault et al., 2021). En las publicaciones más recientes, como es el caso de las guías de nutrición europeas de paciente crítico (Singer et al., 2023) cada vez se da mayor importancia a la necesidad de individualizar el tratamiento nutricional para evitar tanto la sobrenutrición como un aporte insuficiente de nutrientes a pacientes con elevado riesgo nutricional, como pueden ser los pacientes críticos o como es en nuestro caso en pacientes que reciben un TPH. Por otro lado, estas recomendaciones se basan en trabajos donde se ha observado disparidad entre los resultados del GER medido mediante calorimetría y del gasto energético calculado en base al peso del paciente (Wischmeyer et al., 2023). Debido a esta cuestión, en nuestro estudio se analizó la concordancia existente entre el gasto energético total medido mediante calorimetría indirecta y el estimado según las guías de nutrición en base al peso del paciente, encontrando una gran diferencia, llegando a sobreestimar en unas 900 Kcal o a infraestimar en unas 400 Kcal, diferencias clínicamente relevantes a la hora de ajustar un tratamiento nutricional.

En nuestro trabajo, el GER medido mediante calorimetría indirecta en el control pre-ingreso se relacionó con el peso del paciente, 23.4 Kcal/Kg de peso del paciente ($p=0.02$), algo menor que las recomendaciones de las guías de nutrición (Muscaritoli et al., 2021). Los pacientes diagnosticados de LMA presentaron unas 300 Kcal menos y los pacientes con SMD/SMP unas 300 Kcal más que los pacientes diagnosticados de LLA ($p<0.05$). No se encontró relación entre el GER y la edad, el sexo, el índice de Sorrow, el DRI o el IMC. En ningún momento del estudio se encontró relación entre GER y los niveles de glucemia o niveles de PCR. Tampoco se encontró relación entre GER y el tipo de TPH, o de terapia de acondicionamiento o según el tipo de profilaxis recibida. Según estos resultados, la inflamación o la hiperglucemia no parecen modificar el GER de los pacientes por lo que no sería necesario realizar ajustes del cálculo ni repetir la medición por calorimetría indirecta ante estas situaciones. Tampoco parece ser necesario realizar ajustes según la edad o el sexo, aunque serán necesarios más estudios que confirmen estas conclusiones.

Los presentes resultados van a favor del uso de la calorimetría indirecta en este tipo de pacientes, en al menos una ocasión tras el TPH, ya que podría ajustarse de forma más precisa el tratamiento nutricional aportado a estos pacientes y con ello influir de forma importante en los resultados o en la incidencia de las complicaciones asociadas. Estos hechos deben confirmarse en futuras investigaciones.

IMPORTANCIA DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN PACIENTES RECEPTORES DE TPH

En la actualidad existen numerosas publicaciones donde se analiza la microbiota intestinal en los pacientes receptores de TPH. Los primeros estudios se realizaron en ratones reproduciendo una situación similar a un TPH alogénico, en los que se detectó una disminución de enfermedades secundarias mediante modificaciones en su microbiota intestinal (van Bakkum et al., 1974). Posteriormente en 1999, se desarrolló un estudio prospectivo abierto para analizar el riesgo de EICR aguda dependiendo de las modificaciones en la microbiota intestinal secundario al uso de diferentes antibioterapias (Beelen et al., 1999). Desde entonces las publicaciones sobre microbiota

intestinal en estos pacientes han crecido de forma exponencial; se ha relacionado la microbiota con el riesgo de EICR (Eriguchi et al., 2012; Shono et al., 2016; Rashidi et al., 2018), con el estrés oxidativo (Chi et al., 2023), con la aparición de sarcopenia (Liu et al., 2021), con la mortalidad relacionada con EICR (Rashidi et al., 2023) e incluso con una menor supervivencia en función del grado de diversidad (Khan et al., 2021). También se han publicado estudios donde se ha investigado sobre la eficacia del trasplante fecal como un posible tratamiento para la infección por *Clostridoides difficile* refractario o el tratamiento de la EICR en pacientes peri-TPH (Metafuni et al., 2023).

La distribución de los principales filos bacterianos más abundantes de la microbiota intestinal en humanos: Firmicutes, Bacteroidetes y Actinobacteria en los pacientes de nuestra serie difieren de la distribución considerada como “normal” en los sujetos sanos (Álvarez, J et al., 2021).

Llamativamente, los resultados de la tesis indican claramente la presencia de una alteración en la microbiota intestinal de estos pacientes, con cambios relevantes en la abundancia absoluta, con un descenso significativo en el periodo inicial (basal Vs. día +14) seguido de una recuperación parcial a las tres semanas del alta, similar a otros trabajos publicados de referencia en estos pacientes (Montassier et al., 2014). Estos cambios fueron diferentes entre los distintos filos. Así Firmicutes y Actinobacteria siguieron el patrón descrito previamente, mientras que Bacteroidetes, Proteobacteria, Fusobacteria y Verrucomicrobia no experimentaron cambios relevantes y los que presentaron no siguieron un mismo patrón.

Por otro lado, la presencia de una dominancia de algunos microorganismos es clínicamente relevante ya que se ha relacionado con el riesgo de translocación bacteriana y de bacteriemia (Taur et al., 2012), como se confirma en nuestro estudio en el caso descrito de *Gamella*.

Por otra parte, los cambios observados no parecen depender del tipo de TPH siendo similares entre los TPH alogénicos y los TPH autólogos, a excepción del filo Firmicutes que a las 3 semanas del ingreso presentó una abundancia relativa mucho mayor en los TPH alogénicos por lo que serían necesarios más estudios en los que se analicen las diferencias entre la microbiota intestinal según el tipo de TPH o según el tipo de terapia de acondicionamiento recibida.

La diversidad de la microbiota intestinal (índice de Shannon) en nuestra serie disminuyó de forma estadísticamente significativa durante el periodo de estudio alcanzando niveles mínimos en los controles de los días +14 y al alta, presentando una recuperación posterior a las 3 semanas del alta sin alcanzar los niveles previos al TPH. La riqueza de la microbiota intestinal (índice de Chao1) también presentó una disminución durante el TPH hasta alcanzar niveles mínimos algo más tardíos, en el día del alta, presentando una recuperación posterior a las 3 semanas del TPH pero sin alcanzar los previos al TPH. Ni la riqueza ni la diversidad presentaron diferencias estadísticamente significativas según el tipo de TPH.

Estos resultados son similares a los estudios publicados previamente en los que se analiza la diversidad de la microbiota intestinal (Holler et al., 2014). La pérdida de diversidad de la microbiota intestinal se ha relacionado con un aumento de la mortalidad (52% de mortalidad en los pacientes que presentan una diversidad baja Vs. 8% de mortalidad en los pacientes que presentan una alta diversidad) (Shono et al., 2018). También se ha relacionado con un aumento del riesgo de EICR gastrointestinal (Eriguchi et al., 2012). Por este motivo se están buscando factores que consigan modular la microbiota hacia perfiles más beneficiosos para estos pacientes, tanto a través de la dieta (Muratore et al., 2022), como mediante el uso de antibióticos, como la Rifaximina, que se ha relacionado con la preservación del balance de los microorganismos intestinales asociándose este dato con una mayor supervivencia global, un menor riesgo de EICR intestinal aguda y un menor riesgo de recaída de la enfermedad (Weber et al., 2016).

En nuestro trabajo, además, se realizó un análisis de la microbiota intestinal en función de la exposición a antibióticos de amplio espectro. Se encontró que en el día del alta, los pacientes que habían recibido antibióticos de amplio espectro presentaron niveles más elevados de Proteobacteria que aquellos que no los habían recibido. En el control realizado a las 3 semanas del alta, el filo Actinobacteria se vio disminuido por el uso de este tipo de antibióticos (a más semanas de tratamiento antibiótico, menores niveles) y también se vieron alterados los niveles de Firmicutes. No encontramos diferencias en la diversidad o la riqueza de la microbiota intestinal entre los pacientes que había recibido antibióticos de amplio espectro y los que no, aunque esto probablemente fue debido a una tamaño muestral insuficiente.

Estos resultados son coherentes con estudios previos donde se encuentra una relación entre la exposición a antibióticos de amplio espectro y cambios en la microbiota intestinal, efectos que se ven prolongados con el aumento de días de exposición (Rashidi et al., 2023). También se ha

relacionado el uso de antibióticos de amplio espectro como piperacilina/tazobactam o meronem con un aumento del riesgo de EICR y de mortalidad relacionada con EICR (Shono et al., 2016).

Nuestro estudio difiere de los publicados sobre microbiota en pacientes receptores de TPH en dos cuestiones: en primer lugar, aquí se ha realizado una comparación entre los dos tipos de TPH; por otra parte, los controles del alta y a las 3 semanas del alta no fueron realizados en un día concreto tras el TPH, sino de acuerdo con la duración de la estancia hospitalaria, por lo que nuestro trabajo se basa en resultados de la práctica clínica habitual. El motivo de realizar de este modo la recogida de datos tuvo en consideración el conocimiento de los efectos que tiene el tipo de ingesta y el ambiente sobre la microbiota intestinal. Así, el análisis en el momento del alta de los pacientes recoge la influencia del ingreso hospitalario, mientras que en el control el realizado a las 3 semanas del alta se ve influido por el ambiente, la convivencia o la ingesta dietética, en un ámbito diferente al del hospital. Esta aproximación es más apropiada que la recogida de datos en días fijos, que es habitual en otros estudios, y que no tienen en cuenta estos factores tan importantes.

IMPORTANCIA DEL PERFIL DE AMINOÁCIDOS.

En nuestro estudio los niveles de todos los AA variaron de forma significativa durante el estudio salvo ornitina y tirosina, que mantuvieron niveles más estables. El 70% de los AA estudiados presentaron mejoría de sus niveles en el día +14, lo que puede estar justificado por una mejoría de los aportes (68.4% de los pacientes recibía NPT en el día +14) o por una mejoría de la ingesta. A pesar de que las medias de los niveles de todos los AA se encontraron dentro del límite de la normalidad, hecho similar al comunicado en publicaciones recientes relativas a TPH alogénicos (Siamakpour-Reihani, 2022), las observaciones individuales de nuestra serie indican que determinados pacientes presentaron valores de algunos AA por debajo del límite inferior de la normalidad. Este dato fue variable a lo largo de los diferentes controles del estudio.

Antes del ingreso, la prolina, la tirosina y la fenilalanina (AAE), se encontraron disminuidos en un bajo porcentaje de pacientes (5-8%), lo cual probablemente se deba a una baja ingesta sobre todo de alimentos ricos en fenilalanina o por un aumento de los requerimientos de prolina o tirosina, ya que ambos están considerados como AA condicionalmente esenciales (AAE).

Los AA que presentaron deficiencia en un mayor número de pacientes fueron: prolina, tirosina y metionina. En el caso de la prolina, que presentó niveles bajos entre el 15 y el 22% de los pacientes, puede deberse a un desbalance entre el aporte y un aumento de los requerimientos al ser un aminoácido condicionalmente esencial. Para la tirosina, que presentó niveles bajos en aproximadamente el 15% de los pacientes, se observó una relación inversa entre sus niveles y el uso de la NPT. Finalmente en el caso de la metionina, que presentó niveles bajos en aproximadamente el 10% de los pacientes, puede relacionarse con una ingesta insuficiente de alimentos proteicos, al ser un AAE.

Un dato esencial en el análisis de los niveles de AA es el impacto de la NPT. En este sentido se compararon los niveles de cada aminoácido en los días +7 y +14 en función de si los pacientes recibían o no NPT en ese momento. Así, se puso de manifiesto una relación directa entre el uso de NPT con los niveles de metionina (un AAE), fenilalanina (un AAE), alanina, arginina, ornitina y prolina así como una relación inversa entre la administración de la NPT y los niveles de citrulina y de tirosina. No se encontró relación entre la administración de NPT y los niveles de valina o de leucina. Ningún paciente presentó déficit de valina durante el estudio y respecto a los niveles de leucina sólo un 5% y un 3% de los pacientes presentaron niveles bajos al alta y a las 3 semanas del alta, respectivamente.

El análisis de los niveles bajos de tirosina y citrulina en pacientes que reciben NPT se describe más adelante.

Es conocido que un adecuado aporte en cantidad y calidad de aminoácidos en la nutrición parenteral puede reducir la pérdida de masa muscular, preservarla o incluso aumentarla, además de relacionarse con otros beneficios clínicos relevantes. Los AAE que más se relacionan con la síntesis de proteínas musculares son la leucina, isoleucina y metionina (Iacone et al., 2020). Aparte de tener en cuenta los requerimientos proteicos, se debe tener en cuenta los aportes energéticos ya que están fuertemente relacionados, de manera que un adecuado aporte energético puede reducir la excreción urinaria de nitrógeno o, por el contrario, un aporte insuficiente de energía puede derivar parte de los AA a la producción de energía, aumentando así la excreción urinaria de nitrógeno (WHO, 1985). En nuestra serie no se realizó un análisis del balance nitrogenado que

consideramos se debe tener en cuenta en futuras investigaciones. También es conocido que un aporte insuficiente de AA, lleva implicado un aumento de la degradación proteica muscular y con ello una reducción de la masa magra y atrofia muscular (Wu, 2009).

La importancia de la leucina radica en que participa en la estimulación de la secreción de insulina e interviene en la síntesis muscular y en la reparación de tejidos (Chandel et al., 2021). En nuestro trabajo, los niveles de leucina se mantuvieron dentro del rango de normalidad pero disminuyeron progresivamente desde el TPH hasta los controles realizados a las 3 semanas del alta hospitalaria. Debido a que la leucina es un AAE, sus niveles se mantienen gracias a los aportes y según esta premisa, se podría considerar que en nuestro estudio, los pacientes no recibieron el aporte adecuado (ni enteral ni parenteral) para mantener los niveles basales. Por un lado, parece que el aporte mediante la ingesta es insuficiente, ya que los pacientes que recibieron NPT presentaron niveles más elevados de leucina que los que no la recibieron; por otra parte, es posible que el aporte por vía parenteral haya sido igualmente insuficiente, ya que los pacientes que recibieron NPT, también presentaron una disminución progresiva de sus niveles desde el preingreso. En este sentido, la cantidad de Kcal o g de nitrógeno aportado mediante la NPT fue similar entre los días +7 y +14 por lo que puede inferirse que el descenso de sus niveles podría ser secundario a un aumento de su metabolismo.

Con estos datos se podría considerar que en nuestro estudio el aporte de leucina en la NPT no fue suficiente para mantener los niveles basales. En la elaboración de la NPT, se utilizaron dos soluciones de aminoácidos que difieren en la cantidad de aminoácidos esenciales aportados respecto de los AA totales: 38.2% Vs. 51.7% (13 g de nitrógeno y 4.5 g de leucina Vs. 16g de nitrógeno y 8.9 g de leucina), de modo que cabe la posibilidad de que la que aporta menos leucina se muestre insuficiente para el mantenimiento de los niveles. Esta situación podría estar relacionada con un efecto deletéreo sobre la masa muscular de estos pacientes o interferir en la reparación de los tejidos, ya que en nuestro trabajo se encontró una importante pérdida de masa magra a las 3 semanas del alta con respecto al momento del ingreso. Por otro lado, el descenso en los niveles de leucina se podría relacionar con el hecho de que los pacientes receptores de TPH presentan un elevado consumo de leucina dirigido a la reparación de tejidos (como en la reparación de mucosa intestinal que aparece en la mucositis o en la reparación de la epidermis que aparece en las lesiones cutáneas secundarias a la quimioterapia como la presencia de descamación o en la

aparición de un EICR agudo cutáneo). Si a esto unimos que los pacientes presentan una importante disminución de su actividad física durante el TPH, la leucina podría ser un aminoácido limitante para la síntesis proteica tras el TPH. Sería muy interesante realizar estudios acerca de si un mayor aporte de leucina oral o parenteral podría ofrecer beneficios en aspectos relacionados con las funciones en las que interviene la leucina (reparación de tejidos o síntesis proteica muscular) o incluso mejorando la supervivencia o disminuyendo las complicaciones asociadas al TPH.

Considerando que en nuestra serie ningún paciente recibió nutrición enteral no se pudieron comparar los perfiles de los niveles plasmáticos de AA según el tipo de nutrición. Los estudios que analizan el perfil de aminoácidos plasmáticos según el tipo de nutrición recibida son escasos, por tanto, parece necesario realizar nuevos estudios encaminados a comparar la influencia del tipo de nutrición en los niveles de AA en el TPH.

En otros trabajos, la leucina junto con la valina, se han visto relacionadas con la leptina y con la maduración de los linfocitos T mediante la vía mTOR, (Calder et al., 2006, Ananieva et al., 2016). También los niveles de leucina y valina pre-TPH, se han relacionado con un mayor riesgo de EICR (Reikvam et al., 2016) aunque en otro estudio más reciente no se encuentra esta relación (Siamakpour-Reihani, 2022). Ante estos datos, se podría especular acerca de la posibilidad de que la maduración de los linfocitos T o el riesgo de EICR hayan podido verse afectados en los pacientes de nuestro estudio.

Los niveles de alanina de nuestro trabajo presentaron una disminución progresiva desde niveles basales hasta el día +14 donde se observa un repunte volviendo a descender hasta el último control. Esto podría ser debido a la administración de una solución de glutamina/alanina añadido a la NPT. La administración de glutamina se realizó cumpliendo con las recomendaciones de las guías de nutrición europeas de paciente receptores de TPH que se encontraban vigentes en ese momento (Bozzetti et al, 2009) aunque posteriormente ya no se realiza esa recomendación y en la actualidad continúa siendo proyecto de estudio (Muscaritoli et al., 2021).

RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES BAJOS DE TIROSINA Y EL USO DE LA NPT.

La tirosina es un AA aromático no esencial, pero condicionalmente esencial, que proviene del aporte (ya sea por vía enteral o parenteral) o de su síntesis a partir de la fenilalanina.

En nuestro trabajo los pacientes que recibieron NPT presentaron menores niveles de tirosina (en los días +7 o +14) sin detectar deficiencias en los niveles de fenilalanina (precursor). Los niveles de tirosina detectados en esos días podrían estar relacionados con un aporte insuficiente debido a la utilización de soluciones de AA en la NPT con baja cantidad de tirosina (0.2 y 0.4 g de tirosina). Por otro lado, los pacientes que no estaban recibiendo NPT y realizaban ingesta, aunque disminuida respecto de la basal, podrían haber recibido mayores aportes a través de dieta o de la toma de suplementos nutricionales orales (considerando la síntesis/degradación de tirosina endógena similar en ambos grupos). Otra posible explicación sería que los pacientes que recibían NPT hubieran presentado una mayor demanda de este AA y que el aporte en la parenteral fuera insuficiente para evitar la disminución de los niveles.

Los pacientes que presentaron niveles bajos de tirosina en nuestra serie parecer ser importante (8% previo al TPH) debido a que niveles bajos de tirosina previo al TPH se han relacionado a un mayor riesgo de EICR (Reikvam et al., 2016). Además una alimentación rica en tirosina puede mejorar la inflamación de EICR o incluso restaurar la diversidad de la microbiota intestinal en modelos de ratones con EICR (Li et al., 2020), aunque esto no ha sido estudiado en humanos.

Serían necesarios nuevos estudios que aporten más información sobre si una mejora en el aporte de tirosina, podría evitar su déficit durante el TPH y con ello mejorar los resultados del TPH, ya que, además de las implicaciones descritas en los pacientes que reciben TPH, la tirosina participa en múltiples rutas metabólicas de gran importancia clínica como la síntesis de la hormona del crecimiento, de las hormonas tiroideas o de las catecolaminas (Hase et al., 2015).

Es ampliamente conocido que la barrera intestinal de los pacientes receptores de TPH se ve afectada debido fundamentalmente a la mucositis secundaria a la terapia de acondicionamiento o a la alteración de la microbiota. Esta alteración de la mucosa intestinal se ha relacionado con un mayor riesgo de traslocación bacteriana, de sepsis, de EICR gastrointestinal y de una mayor mortalidad en este tipo de pacientes, por lo que el mantener una buena función enterocitaria puede ser crucial para el éxito de un TPH (Derikx et al., 2009).

La citrulina, al ser un aminoácido no proteico producido únicamente por los enterocitos del intestino delgado (a partir de la ingesta de otros aminoácidos como la glutamina) y al no formar parte de estructuras proteicas en el organismo, se han relacionado con la masa y función enterocitaria, por lo que se considera un biomarcador marcador de fallo intestinal (Piton et al., 2011, Blasco et al., 2011).

Existen múltiples publicaciones sobre el estudio de la citrulina en pacientes que han recibido un TPH y también ha sido validada como un marcador de daño intestinal secundario a la terapia de acondicionamiento (Lutgens et al., 2009, Blijlevens et al., 2004, van der Velden et al., 2013).

Se ha propuesto que el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad para detectar fallo intestinal sea $< 20 \mu\text{mol/L}$ (Fragkos et al, 2018) y de $< 10 \mu\text{mol/L}$ cuando la atrofia vellositaria es difusa y afecta a la totalidad del intestino delgado (con una afectación duodeno-yeyuno-ileal) (Crenn et al, 2003).

Es nuestro estudio, 1 de cada 7 pacientes, previo al TPH, presentó niveles de citrulina plasmática compatibles con fallo intestinal, afectando a prácticamente a la totalidad de los pacientes (90%) en el día +7 con una lenta recuperación posterior. Estos resultados son similares a un estudio publicado recientemente en el cual se describe el mismo descenso de los niveles plasmáticos de citrulina a la semana del inicio de la terapia de acondicionamiento y presentando un aumento de los niveles hacia el día 28 post-TPH. En este mismo trabajo relacionan los niveles bajos de citrulina

encontrados previo al TPH con altas dosis de quimioterapia previas al TPH (melfalán o de citarabina) (Rashidi et al., 2018). Estos resultados asociados a los encontrados en nuestro trabajo donde los niveles de citrulina se relacionan inversamente con el DRI, podría justificar el motivo por el cual algunos pacientes de nuestro estudio presentan niveles bajos de citrulina plasmática previo al TPH. Encontramos niveles mayores de citrulina en los hombres que las mujeres, probablemente asociado a que éstos presentan una mayor longitud intestinal. No se encontró relación entre los niveles de citrulina y la edad de los pacientes, el número de líneas de tratamiento previo, el índice de Sorrow o el estado de la enfermedad. En estudios previos hay controversia entre si existe una relación entre los niveles de citrulina y la edad (Rashidi et al., 2018). Nuestros hallazgos refuerzan aquellos estudios donde no se encuentra dicha relación.

Por otro lado, el hecho de presentar niveles bajos de citrulina antes del trasplante se ha relacionado con un mayor riesgo de EICR gastrointestinal y con una mayor mortalidad no relacionada al TPH (Hueso et al., 2018). En un estudio publicado recientemente se ha propuesto la citrulina como un marcador subrogado para identificar pacientes de riesgo de presentar EICR aguda y recomiendan medir los niveles de citrulina antes de recibir un TPH para adecuar o evitar una terapia mieloablativa en estos pacientes, ya que aumentaría el riesgo de EICR gastrointestinal (Hueso et al., 2017).

Los pacientes que recibieron un TPH autólogo presentaron menores niveles de citrulina plasmática en el día del alta y a las 3 semanas que los que recibieron un TPH alogénico, por lo que es probable que los autólogos presenten un daño intestinal más prolongado que los alogénicos, seguramente esto sea debido a que el 100% de los autólogos recibieron una terapia tipo mieloablativa, respecto del 50% de los alogénicos. Estos resultados son acordes con otras publicaciones previas donde analizan los niveles de citrulina en TPH alogénicos según diferentes terapias de acondicionamiento (Hueso et al., 2018, Lutgens et al., 2004), aunque no se han encontrado publicaciones que comparen los niveles de citrulina según el tipo de TPH, como sí se ha descrito en la presente tesis.

En nuestro trabajo, no encontramos relación entre los niveles de citrulina plasmática en el día +7 y el tipo de terapia de acondicionamiento o tipo de profilaxis de EICR recibida. Tampoco encontramos relación entre los niveles de citrulina y los niveles de PCR plasmáticos, en ningún

momento del estudio, acorde con los resultados presentados en otro estudio donde se considera que la citrulina no es adecuada como un marcador de inflamación pero donde se resalta que los niveles de citrulina son el mejor biomarcador de mucositis en la actualidad (van der Velden et al., 2013).

No encontramos relación entre los niveles de citrulina plasmáticos y la ingesta en ningún momento del estudio, salvo en el día del alta, que presentó una relación directa entre la ingesta (Kcal) y los niveles de citrulina. Es conocida desde hace años, la asociación entre los niveles de citrulina y la ingesta (Piton et al., 2011). El hecho de no encontrar relación entre los niveles de citrulina y la ingesta en el periodo precoz tras el TPH pueden indicar que encontrar niveles disminuidos en este periodo están más relacionados con la toxicidad y fallo intestinales, que con una baja ingesta. En un estudio publicado encuentran una correlación negativa entre los niveles de citrulina y la severidad de la toxicidad intestinal, presentando menores niveles de citrulina a más severidad del daño (Herbers et al., 2010).

En nuestro trabajo no se encontró relación entre los niveles de citrulina y la presencia de diarrea en ningún momento del estudio. Tampoco de encontró relación con la severidad de la mucositis oral alcanzada, por lo que se podría concluir que la clínica que sugiere daño intestinal (la presencia de diarrea o de mucositis oral) no es suficiente para determinar qué pacientes presentan un fallo intestinal.

Con estos resultados (la alta prevalencia y la gravedad del daño intestinal) y con la literatura revisada, podría ser necesario incorporar el análisis de la citrulina a la práctica clínica habitual sobre todo en el momento previo al TPH, con el objetivo de poder adecuar las terapias de acondicionamiento y tras el TPH, para poder seleccionar a aquellos pacientes que precisen adecuar el tratamiento nutricional a una situación de fallo intestinal (ajustes dietéticos, fórmulas peptídicas o para evaluar la necesidad de una nutrición parenteral). Aunque serán necesarios más estudios en relación con este aspecto para poder confirmar estas recomendaciones.

RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES BAJOS DE CITRULINA CON EL USO DE LA NPT.

Encontramos una relación inversa entre el uso de la NPT y los niveles de citrulina en nuestro estudio. Esto podría estar relacionado a 2 posibles mecanismos, en primer lugar que los pacientes que reciben NPT realicen una menor ingesta de aminoácidos por vía enteral (ya que la solución de aminoácidos de la NPT no aportaba citrulina) o en segundo lugar, que los pacientes que recibieron NPT presentaban un mayor fallo intestinal/mucositis.

Las dos situaciones (baja ingesta y fallo intestinal) son una indicación de NPT en estos pacientes según las guías europeas de nutrición (Muscaritoli et al., 2021). La evidencia encontrada en nuestro trabajo sobre la relación que existe entre los niveles de citrulina bajos y el uso de la NPT coincide con la encontrada en otros artículos (Blijlevens et al., 2005; Rashidi et al., 2018), donde también han propuesto otra posible teoría que relaciona la administración de NPT con niveles bajos de citrulina. Refieren que los pacientes que reciben NPT presentan una ingesta insuficiente y esto se traduce finalmente en una disbiosis y la disbiosis en una alteración en los enterocitos, produciendo una disminución de la citrulina (Morello et al., 2021).

IMPORTANCIA DEL ANÁLISIS DE LAS ACILCARNITINAS.

La función principal de las acilcarnitinas es el transporte de grupos acil desde el citosol al interior de las mitocondrias o de los peroxisomas para su oxidación. Las acilcarnitinas participan en diferentes rutas metabólicas, una de ellas es la β -oxidación de los ácidos grasos, que representa una fuente importante de energía, sobre todo en situaciones de estrés metabólico (Indiveri et al., 2011).

En los últimos años está aumentando el interés por conocer los perfiles metabólicos en diferentes situaciones clínicas (como enfermedades cardiovasculares, diabetes, asma, depresión o cáncer), en parte gracias al avance de la tecnología de las “-ómicas”.

En el campo de la Hematología existen numerosas publicaciones que mediante el análisis del perfil de aminoácidos o de acilcarnitinas, amplían el conocimiento del perfil metabólico de los pacientes que reciben un TPH. Actualmente no existe un consenso sobre los rangos de los valores de normalidad y éstos varían en función del laboratorio o de la publicación (Human Metabolome Database, 2023). La mayoría de estas publicaciones se han realizado en pacientes que han recibido un TPH alogénico, y en base a una sola determinación previa al TPH. Existen escasas publicaciones donde se incluya paciente que reciben un TPH autólogo o que en las que se describa la evolución de las acilcarnitinas durante el TPH

En un estudio publicado recientemente se comparan el perfil de acilcarnitinas antes y a las 3 semanas tras el TPH según del tipo de nutrición administrada y observan que los pacientes que reciben NPT presentan niveles más elevados de las acilcarnitinas de cadena media y larga respecto a los que reciben NE, aunque estos autores relacionan estos hallazgos a no haber alcanzado los requerimientos nutricionales de forma adecuada y no tanto por el tipo de nutrición administrada (Tvedet et al., 2020).

La carnitina durante nuestro estudio prácticamente no presentó niveles plasmáticos bajos salvo en 1 paciente el día del alta (según los rangos de referencia aportados por el laboratorio de metabolómica). Con estos resultados parece que los niveles de carnitina no se ven afectados como ocurre en otras enfermedades como la enfermedad miocárdica o en la enfermedad renal (Indiveri et al., 2011; Hedayati, 2006). Serán necesarios más estudios que confirmen estos hallazgos, ya que cabría esperar encontrar un mayor déficit de carnitina como se han descrito en otras situaciones de similar estrés metabólico como puede ser la sepsis o en los grandes quemados (Sahebnaasagh et al., 2022).

Todas las acilcarnitinas analizadas durante nuestro trabajo variaron de forma estadísticamente significativa y disminuyeron tras el TPH, sobre todo las acilcarnitinas de cadena larga, presentando una recuperación a las 3 semana tras el TPH de forma general. El descenso de las acilcarnitinas tras el TPH puede ser debido a diferentes mecanismos, como por ejemplo: un aumento del estrés metabólico, el uso de fármacos que pueden alterar sus niveles o dependiendo del aporte energético o del tipo de nutrición recibida. La mayor alteración de los niveles de las acilcarnitinas se observó

en las primeras semanas posteriores al TPH, en probable relación con un aumento del estrés metabólico respecto del basal y con una mejoría del mismo en el día del alta o a las 3 semanas del TPH. Estos resultados refuerzan los encontrados en otras publicaciones previas donde los niveles de acilcarnitinas se relacionan con la inflamación (niveles de PCR) (Reikvam et al., 2016) o con infección por CMV (Rasmussen et al., 2023).

En el estudio preingreso, más de la mitad de los pacientes de la presente tesis, presentaron niveles disminuidos de acilcarnitinas plasmáticas de cadena larga (C:12 y C:14) respecto del límite inferior aportado por el laboratorio por lo que cabe la posibilidad de que estos pacientes presentasen un mayor riesgo de EICR aguda (Siamakpour-Reihani et al., 2022) o de síndrome de fuga capilar (Reikvam et al., 2015).

Por otro lado, en adultos mayores sanos se ha observado un acúmulo de acilcarnitinas de cadena larga, explicado por una posible relación entre el envejecimiento y una disfunción mitocondrial (Jarrell et al., 2020). Estos mismo hallazgos se han encontrado en pacientes que reciben un TPH donde los pacientes menores de 30 años, presentaron niveles más bajos de acilcarnitinas de cadena media y larga que los mayores de 50 años (Siamakpour-Reihani et al., 2022).

El mecanismo por el cual estos pacientes presentan niveles bajos previos al TPH es desconocido, pero podría identificar pacientes con un mayor estrés metabólico basal. Los resultados de la presente tesis pueden contribuir a generar nuevas hipótesis para estudios futuros (análisis del perfil de aminoácidos según el tipo de TPH o de terapia de acondicionamiento o de su relación con la microbiota intestinal) o a la definición de los rango de referencia de las acilcarnitinas en este tipo de población

Basados e los resultados y conclusiones de este estudio y en la revisión de la literatura se propone un protocolo de seguimiento nutricional de los pacientes que reciben un TPH. (Anexo 13)

9 LIMITACIONES

LIMITACIONES

Este estudio tiene varias limitaciones, que se describen a continuación.

- El carácter observacional del estudio tiene por definición sesgos de selección. No hay información de las características de los pacientes receptores de TPH en los que no se realizó el estudio y por tanto se desconoce si son similares a los incluidos. Este hecho limita la validez de las conclusiones.
- No se realizó ningún registro, ni medición de la actividad física de los pacientes, motivo por el cual se asumió un coeficiente de actividad para los pacientes ambulatorios y otro para los pacientes ingresados según las recomendaciones de la OMS (Recomendaciones Mundiales Sobre Actividad Física Para La Salud, 2010). Debido a esto el cálculo del gasto energético total es una estimación aproximada, aunque se siguieron las recomendaciones de las guías clínicas para su estimación.
- No se determinó el porcentaje de pérdida de peso que los pacientes habían presentado antes del ingreso por lo que el diagnóstico de desnutrición en ese momento sólo se realizó de acuerdo con el IMC o con la detección de una baja masa muscular según DEXA. Esta circunstancia afecta a los resultados de prevalencia de desnutrición previo al ingreso.
- Las determinaciones de peso y talla no se realizaron en una báscula única, pudiendo existir sesgos en el peso de los pacientes; sin embargo estas variaciones pueden ser mínimas, ya que durante el ingreso sí se mantuvo la medida en la misma báscula y las medidas realizadas de forma ambulatoria también.
- No se recogieron datos de etnia que pueden influir en los resultados de la composición corporal o de la microbiota.
- El control realizado a las 3 semanas del alta hospitalaria se realizó a los 23.8 días de media, pero el rango de recogida fue amplio, entre 8 y 54 días y esto ha podido influir en los resultados de este control.

10 CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- Este estudio confirma la importante desnutrición que aparece asociada a los pacientes receptores de TPH, afectando aproximadamente a la mitad de ellos.
- Debido a la gran diferencia interindividual observada, el gasto energético calculado mediante el peso del paciente no es lo suficientemente preciso cuando se utiliza en la fase precoz tras el TPH, existiendo el riesgo de sobrenutrir o infranutrir a estos pacientes, por lo que sería recomendable la medición del gasto energético en reposo antes de iniciar un tratamiento nutricional invasivo.
- Los cambios observados en la microbiota intestinal en este estudio y su alteración secundaria a la exposición de antibióticos de amplio espectro, refuerzan la necesidad de buscar herramientas profilácticas o terapéuticas para preservar un microbioma adecuado y de esta forma disminuir el riesgo de EICR o aumentar la supervivencia global de estos pacientes.
- La nutrición parenteral, administrada tras el TPH, no evita el déficit de tirosina ni el descenso progresivo de los niveles de leucina. La disminución en los niveles plasmáticos de leucina sugiere la posibilidad de que sea un aminoácido limitante para la síntesis proteica. La tirosina y la leucina podrían ser posibles dianas terapéuticas para evitar la pérdida de masa muscular que aparece de forma tan frecuente en estos pacientes.
- La disminución de los niveles plasmáticos de carnitina y acilcarnitinas (sobre todo las acilcarnitinas de cadena larga) observada durante el estudio en la fase precoz tras el TPH, sugiere un aumento en la demanda de lípidos, como aparece en otras enfermedades graves que presentan un elevado estrés oxidativo.
- Los niveles de citrulina observados indican que los pacientes receptores de TPH autólogos presentaron una lesión intestinal más grave y prolongada que los alogénicos.

- Los niveles de citrulina pueden ayudar a identificar aquellos pacientes candidatos a recibir una nutrición adecuada a fallo intestinal o incluso a determinar qué pacientes presentan datos compatibles con una atrofia vellositaria grave donde sería recomendable evaluar la utilización de una nutrición parenteral.

11 BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- Adams, S. H., Hoppel, C. L., Lok, K. H., Zhao, L., Wong, S. W., Minkler, P. E., Hwang, D. H., Newman, J. W., & Garvey, W. T. (2009). Plasma acylcarnitine profiles suggest incomplete long-chain fatty acid β -oxidation and altered tricarboxylic acid cycle activity in type 2 diabetic African-American women. *The Journal of nutrition*, 139(6), 1073–1081. <https://doi.org/10.3945/jn.108.103754>
- AECOSAN (Agencia española de seguridad alimentaria y nutrición). (2022) Recomendaciones dietéticas. <https://WWW.aesa.gob/AECOSAN/docs/documentos/>
- AESAN. [Prevalencia de sobrepeso y obesidad en España en el informe “The heavy burden of obesity” \(OCDE 2019\) y en otras fuentes de datos \(aesan.gob.es\)](https://www.aesan.gob.es/)
- Aldámiz-Echevarría, L., Prieto, J.A. (2010) Análisis e interpretación del perfil de aminoácidos en errores innatos del metabolismo. *An Pediatr Contin*, (1) 26-32. [https://doi.org/10.1016/S1696-2818\(10\)70004-4](https://doi.org/10.1016/S1696-2818(10)70004-4)
- Ali, M., Kerio, A. A., Khattak, T. A., Hussain, M., Khan, M. A., & Abbas, Y. (2023). Oral Mucositis in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*, 33(7), 804–808. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2023.07.804>
- Álvarez, J., Fernández Real, J. M., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. M., Saenz de Pipaon, M., & Sanz, Y. (2021). Gut microbes and health. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y hepatología*, 44(7), 519–535. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
- Álvarez-Calatayud, G., Guarner, F., Requena, T., & Marcos, A. (2018). Dieta y microbiota. Impacto en la salud [Diet and microbiota. Impact on health]. *Nutricion hospitalaria*, 35(Spec No6), 11–15. <https://doi.org/10.20960/nh.2280>
- Ananieva, E. A., Powell, J. D., & Hutson, S. M. (2016). Leucine Metabolism in T Cell Activation: mTOR Signaling and Beyond. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 7(4), 798S–805S. <https://doi.org/10.3945/an.115.011221>

- Anasetti C. (2015). Use of alternative donors for allogeneic stem cell transplantation. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program, 2015*, 220–224. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.220>
- Andersen, S., Banks, M., Brown, T., Weber, N., Kennedy, G., & Bauer, J. (2020). Nutrition support during allogeneic stem cell transplantation: evidence versus practice. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 28(11), 5441–5447. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05397-x>
- Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., Fearon, K., Hütterer, E., Isenring, E., Kaasa, S., Krznaric, Z., Laird, B., Larsson, M., Laviano, A., Mühlebach, S., Muscaritoli, M., Oldervoll, L., Ravasco, P., Solheim, T., Strasser, F., ... Preiser, J. C. (2017). ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 36(1), 11–48. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>
- Armand, P., Gibson, C. J., Cutler, C., Ho, V. T., Koreth, J., Alyea, E. P., Ritz, J., Sorrow, M. L., Lee, S. J., Deeg, H. J., Storer, B. E., Appelbaum, F. R., Antin, J. H., Soiffer, R. J., & Kim, H. T. (2012). A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 120(4), 905–913. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-418202>
- Armand, P., Kim, H. T., Logan, B. R., Wang, Z., Alyea, E. P., Kalaycio, M. E., Maziarz, R. T., Antin, J. H., Soiffer, R. J., Weisdorf, D. J., Rizzo, J. D., Horowitz, M. M., & Saber, W. (2014). Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 123(23), 3664–3671. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-552984>
- August, D. A., Huhmann, M. B., & American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors (2009). A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 33(5), 472–500. <https://doi.org/10.1177/0148607109341804>
- Barazzoni, R., Jensen, G. L., Correia, M. I. T. D., Gonzalez, M. C., Higashiguchi, T., Shi, H. P., Bischoff, S. C., Boirie, Y., Carrasco, F., Cruz-Jentoft, A., Fuchs-Tarlovsky, V., Fukushima, R., Heymsfield, S., Mourtzakis, M., Muscaritoli, M., Norman, K., Nyulasi, I., Pisprasert, V., Prado, C., de van der Schuren, M., ... Compher, C. (2022). Guidance for assessment of the muscle mass phenotypic criterion for the Global Leadership Initiative on

Malnutrition (GLIM) diagnosis of malnutrition. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 41(6), 1425–1433. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.02.001>

- Barritta de Defranchi, R. L., Bordalejo, A., Cañueto, I., Villar, A., & Navarro, E. (2015). Evolution of nutritional status in patients with autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 23(5), 1341–1347. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2473-z>
- Batsis, J. A., & Villareal, D. T. (2018). Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(9), 513–537. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0062-9>
- Baumgartner R. N. (2000). Body composition in healthy aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 904, 437–448. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06498.x>
- Baumgartner, R. N., Wayne, S. J., Waters, D. L., Janssen, I., Gallagher, D., & Morley, J. E. (2004). Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obesity research*, 12(12), 1995–2004. <https://doi.org/10.1038/oby.2004.250>
- Baumgartner, A., Bargetzi, A., Zueger, N., Bargetzi, M., Medinger, M., Bounoure, L., Gomes, F., Stanga, Z., Mueller, B., & Schuetz, P. (2017). Revisiting nutritional support for allogeneic hematologic stem cell transplantation-a systematic review. *Bone marrow transplantation*, 52(4), 506–513. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.310>
- Bechard, L. J., Feldman, H. A., Gordon, C., Gura, K., Sonis, A., Leung, K., Venick, R., Guinan, E. C., & Duggan, C. (2010). A multi-center, randomized, controlled trial of parenteral nutrition titrated to resting energy expenditure in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation ("PNTREE"): rationale and design. *Contemporary clinical trials*, 31(2), 157–164. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2009.12.002>
- Beelen, D. W., Elmaagacli, A., Müller, K. D., Hirche, H., & Schaefer, U. W. (1999). Influence of intestinal bacterial decontamination using metronidazole and ciprofloxacin or ciprofloxacin alone on the development of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation in patients with hematologic malignancies: final results and long-term follow-up of an open-label prospective randomized trial. *Blood*, 93(10), 3267–3275.
- Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014). Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 157(1), 121–141. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>

- Bendavid, I., Lobo, D. N., Barazzoni, R., Cederholm, T., Coëffier, M., de van der Schueren, M., Fontaine, E., Hiesmayr, M., Laviano, A., Pichard, C., & Singer, P. (2021). The centenary of the Harris-Benedict equations: How to assess energy requirements best? Recommendations from the ESPEN expert group. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 40(3), 690–701. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.11.012>
- Benevenga, N. J., Gahl, M. J., & Blemings, K. P. (1993). Role of protein synthesis in amino acid catabolism. *The Journal of nutrition*, 123(2 Suppl), 332–336. https://doi.org/10.1093/jn/123.suppl_2.332
- Blachier, F., Mariotti, F., Huneau, J. F., & Tomé, D. (2007). Effects of amino acid-derived luminal metabolites on the colonic epithelium and physiopathological consequences. *Amino acids*, 33(4), 547–562. <https://doi.org/10.1007/s00726-006-0477-9>
- Blasco Alonso, J., Serrano Nieto, J., Navas López, V. M., Barco Gálvez, A., Vicioso, I., Carazo Gallego, B., Ortiz Pérez, P., & Sierra Salinas, C. (2011). Citrulina plasmática como marcador de pérdida de masa enterocitaria en la enfermedad celíaca en la infancia. *Nutrición Hospitalaria*, 26(4), 807-813. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112011000400021&lng=es&tlng=es
- Blijlevens, N. M., Lutgens, L. C., Schattenberg, A. V., & Donnelly, J. P. (2004). Citrulline: a potentially simple quantitative marker of intestinal epithelial damage following myeloablative therapy. *Bone marrow transplantation*, 34(3), 193–196. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704563>
- Blijlevens, N. M., Donnelly, J. P., & DePauw, B. E. (2005). Inflammatory response to mucosal barrier injury after myeloablative therapy in allogeneic stem cell transplant recipients. *Bone marrow transplantation*, 36(8), 703–707. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705118>
- Botti, S., Liptrott, S. J., Gargiulo, G., & Orlando, L. (2015). Nutritional support in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation: a multicentre survey of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) transplant programmes. *Ecancermedicalscience*, 9, 545. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2015.545>
- Botti, S., van der Werf, S., Stringer, J., Eeltink, C., Murray, J., Ciceri, F., Babic, A., Duarte, R. F., Labopin, M., Peczynski, C., Basak, G. W., & Liptrott, S. J. (2020). Nutritional

support in stem cell transplantation programs: Results from a multicenter survey of nurses on behalf of the Nurses Group and Transplant Complications Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 79-80, 110998. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110998>

- Bouchard, D. R., Dionne, I. J., & Brochu, M. (2009). Sarcopenic/obesity and physical capacity in older men and women: data from the Nutrition as a Determinant of Successful Aging (NuAge)-the Quebec longitudinal Study. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 17(11), 2082–2088. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.109>
- Bowen, J. M., & Wardill, H. R. (2017). Advances in the understanding and management of mucositis during stem cell transplantation. *Current opinion in supportive and palliative care*, 11(4), 341–346. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000310>
- Bozzetti, F., Arends, J., Lundholm, K., Micklewright, A., Zurcher, G., Muscaritoli, M., & ESPEN (2009). ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 28(4), 445–454. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.04.011>
- Bronte, V., & Zanovello, P. (2005). Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nature reviews. Immunology*, 5(8), 641–654. <https://doi.org/10.1038/nri1668>
- Calder P. C. (2006). Branched-chain amino acids and immunity. *The Journal of nutrition*, 136(1 Suppl), 288S–93S. <https://doi.org/10.1093/jn/136.1.288S>
- Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Tuohy, K. M., Chabo, C., Waget, A., Delmée, E., Cousin, B., Sulpice, T., Chamontin, B., Ferrières, J., Tanti, J. F., Gibson, G. R., Casteilla, L., Delzenne, N. M., ... Burcelin, R. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 56(7), 1761–1772. <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
- Cederholm, T., Jensen, G. L., Correia, M. I. T. D., Gonzalez, M. C., Fukushima, R., Higashiguchi, T., Baptista, G., Barazzoni, R., Blaauw, R., Coats, A. J. S., Crivelli, A. N., Evans, D. C., Gramlich, L., Fuchs-Tarlovsky, V., Keller, H., Llido, L., Malone, A., Mogensen, K. M., Morley, J. E., Muscaritoli, M., ... GLIM Core Leadership Committee, GLIM Working Group (2019). GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A

- consensus report from the global clinical nutrition community. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 10(1), 207–217. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12383>
- Chamouard Cogoluenhes, V., Chambrier, C., Michallet, M., Gordiani, B., Ranchere, J. Y., Combret, D., Lallemand, Y., Roldan, M., Accominoti, M., Philip, I., Latour, J. F., Hulewitz, G., Biron, P., Barbieux, A., & Bachmann, P. (1998). Energy expenditure during allogeneic and autologous bone marrow transplantation. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 17(6), 253–257. [https://doi.org/10.1016/s0261-5614\(98\)80316-6](https://doi.org/10.1016/s0261-5614(98)80316-6)
 - Chandel N. S. (2021). Amino Acid Metabolism. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 13(4), a040584. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040584>
 - Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*, 40(5), 373–383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
 - Chen, L. K., Liu, L. K., Woo, J., Assantachai, P., Auyeung, T. W., Bahyah, K. S., Chou, M. Y., Chen, L. Y., Hsu, P. S., Krairit, O., Lee, J. S., Lee, W. J., Lee, Y., Liang, C. K., Lim-pawattana, P., Lin, C. S., Peng, L. N., Satake, S., Suzuki, T., Won, C. W., ... Arai, H. (2014). Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 15(2), 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.11.025>
 - Cheney, C. L., Abson, K. G., Aker, S. N., Lensen, P., Cunningham, B. A., Buergel, N. S., & Thomas, E. D. (1987). Body composition changes in marrow transplant recipients receiving total parenteral nutrition. *Cancer*, 59(8), 1515–1519. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19870415\)59:8<1515::aid-cnrcr2820590821>3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19870415)59:8<1515::aid-cnrcr2820590821>3.0.co;2-d)
 - Chi, M., Jiang, T., He, X., Peng, H., Li, Y., Zhang, J., Wang, L., Nian, Q., Ma, K., & Liu, C. (2023). Role of Gut Microbiota and Oxidative Stress in the Progression of Transplant-Related Complications following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2023, 3532756. <https://doi.org/10.1155/2023/3532756>
 - Cioce, M., Botti, S., Lohmeyer, F. M., Galli, E., Magini, M., Giraldi, A., Garau, P., Celli, D., Zega, M., Sica, S., Bacigalupo, A., De Stefano, V., Borrelli, I., & Moscato, U. (2022). Nutritional status and quality of life in adults undergoing allogeneic hematopoietic stem

cell transplantation. *International journal of hematology*, 116(2), 266–275.
<https://doi.org/10.1007/s12185-022-03351-7>

- Coin, A., Giannini, S., Minicuci, N., Rinaldi, G., Pedrazzoni, M., Minisola, S., Rossini, M., Del Puente, A., Inelmen, E. M., Manzato, E., & Sergi, G. (2012). Limb fat-free mass and fat mass reference values by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) in a 20-80 year-old Italian population. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 31(4), 506–511.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.01.012>
- Coppell, J. A., Richardson, P. G., Soiffer, R., Martin, P. L., Kernan, N. A., Chen, A., Guinan, E., Vogelsang, G., Krishnan, A., Giralt, S., Revta, C., Carreau, N. A., Iacobelli, M., Carreras, E., Ruutu, T., Barbui, T., Antin, J. H., & Niederwieser, D. (2010). Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 16(2), 157–168.
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.08.024>
- Corbacioglu, S., Jabbour, E. J., & Mohty, M. (2019). Risk Factors for Development of and Progression of Hepatic Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 25(7), 1271–1280.
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.02.018>
- Crenn, P., Vahedi, K., Lavergne-Slove, A., Cynober, L., Matuchansky, C., & Messing, B. (2003). Plasma citrulline: A marker of enterocyte mass in villous atrophy-associated small bowel disease. *Gastroenterology*, 124(5), 1210–1219. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(03\)00170-7](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)00170-7)
- Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., Martin, F. C., Michel, J. P., Rolland, Y., Schneider, S. M., Topinková, E., Vandewoude, M., Zamboni, M., & European Working Group on Sarcopenia in Older People (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing*, 39(4), 412–423.
<https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>
- Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A., Schneider, S. M., Sieber, C. C., Topinkova, E.,

- Vandewoude, M., Visser, M., Zamboni, M., & Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2 (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*, 48(1), 16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- Cunningham, A., Erdem, A., Alshamleh, I., Geugien, M., Pruis, M., Pereira-Martins, D. A., van den Heuvel, F. A. J., Wierenga, A. T. J., Ten Berge, H., Dennebos, R., van den Boom, V., Hogeling, S. M., Weinhäuser, I., Knops, R., de Blaauw, P., Heiner-Fokkema, M. R., Woolthuis, C., Günther, U. L., Rego, E. M., Martens, J. H. A., ... Schuringa, J. J. (2022). Dietary methionine starvation impairs acute myeloid leukemia progression. *Blood*, 140(19), 2037–2052. <https://doi.org/10.1182/blood.2022017575>
 - Dambrova, M., Makrecka-Kuka, M., Kuka, J., Vilskersts, R., Nordberg, D., Attwood, M. M., Smesny, S., Sen, Z. D., Guo, A. C., Oler, E., Tian, S., Zheng, J., Wishart, D. S., Liepinsh, E., & Schiöth, H. B. (2022). Acylcarnitines: Nomenclature, Biomarkers, Therapeutic Potential, Drug Targets, and Clinical Trials. *Pharmacological reviews*, 74(3), 506–551. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000408>
 - Deeg, H. J., Seidel, K., Bruemmer, B., Pepe, M. S., & Appelbaum, F. R. (1995). Impact of patient weight on non-relapse mortality after marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*, 15(3), 461–468.
 - Derikx, J. P., Blijlevens, N. M., Donnelly, J. P., Fujii, H., Kanda, T., van Bijnen, A. A., Heineman, E., & Buurman, W. A. (2009). Loss of enterocyte mass is accompanied by diminished turnover of enterocytes after myeloablative therapy in haematopoietic stem-cell transplant recipients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 20(2), 337–342. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn579>
 - Dickson, T. M., Kusnierz-Glaz, C. R., Blume, K. G., Negrin, R. S., Hu, W. W., Shizuru, J. A., Johnston, L. L., Wong, R. M., & Stockerl-Goldstein, K. E. (1999). Impact of admission body weight and chemotherapy dose adjustment on the outcome of autologous bone marrow transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 5(5), 299–305. [https://doi.org/10.1016/s1083-8791\(99\)70005-4](https://doi.org/10.1016/s1083-8791(99)70005-4)
 - Docampo, M. D., Auletta, J. J., & Jenq, R. R. (2015). Emerging Influence of the Intestinal Microbiota during Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Control the Gut and the

Body Will Follow. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 21(8), 1360–1366. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.02.016>

- Doney, K., McMillen, K., Buono, L., Deeg, H. J., & Gooley, T. (2019). Impact of Body Mass Index on Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adults. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 25(3), 613–620. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.10.006>
- Elad, S., Cheng, K. K. F., Lalla, R. V., Yarom, N., Hong, C., Logan, R. M., Bowen, J., Gibson, R., Saunders, D. P., Zadik, Y., Ariyawardana, A., Correa, M. E., Ranna, V., Bossi, P., & Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) (2020). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, 126(19), 4423–4431. <https://doi.org/10.1002/cncr.33100>
- ElSayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., Collins, B. S., Hilliard, M. E., Isaacs, D., Johnson, E. L., Kahan, S., Khunti, K., Leon, J., Lyons, S. K., Perry, M. L., Prahalad, P., Pratley, R. E., Seley, J. J., Stanton, R. C., Gabbay, R. A., ... on behalf of the American Diabetes Association (2023). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes care*, 46(Suppl 1), S19–S40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>
- Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. (1985). *World Health Organization technical report series*, 724, 1–206.
- Eriguchi, Y., Takashima, S., Oka, H., Shimoji, S., Nakamura, K., Uryu, H., Shimoda, S., Iwasaki, H., Shimono, N., Ayabe, T., Akashi, K., & Teshima, T. (2012). Graft-versus-host disease disrupts intestinal microbial ecology by inhibiting Paneth cell production of α -defensins. *Blood*, 120(1), 223–231. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-401166>
- Fagan T. (1990). Harris-Benedict approximation. *Critical care medicine*, 18(4), 462–463.
- Ferdinandusse, S., Denis, S., Van Roermund, C. W., Wanders, R. J., & Dacremont, G. (2004). Identification of the peroxisomal beta-oxidation enzymes involved in the degradation of long-chain dicarboxylic acids. *Journal of lipid research*, 45(6), 1104–1111. <https://doi.org/10.1194/jlr.M300512-JLR200>

- Fernández, M. N., Regidor, C., Cabrera, R., García-Marco, J. A., Forés, R., Sanjuán, I., Gayoso, J., Gil, S., Ruíz, E., Little, A. M., McWhinnie, A., & Madrigal, A. (2003). Unrelated umbilical cord blood transplants in adults: Early recovery of neutrophils by supportive co-transplantation of a low number of highly purified peripheral blood CD34+ cells from an HLA-haploidentical donor. *Experimental hematology*, *31*(6), 535–544. [https://doi.org/10.1016/s0301-472x\(03\)00067-5](https://doi.org/10.1016/s0301-472x(03)00067-5)
- Fielding, R. A., Vellas, B., Evans, W. J., Bhasin, S., Morley, J. E., Newman, A. B., Abellan van Kan, G., Andrieu, S., Bauer, J., Breuille, D., Cederholm, T., Chandler, J., De Meynard, C., Donini, L., Harris, T., Kannt, A., Keime Guibert, F., Onder, G., Papanicolaou, D., Rolland, Y., ... Zamboni, M. (2011). Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*, *12*(4), 249–256. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2011.01.003>
- Fontane, L., Reig, M. H., Garcia-Ribera, S., Herranz, M., Miracle, M., Chillaron, J. J., Estepa, A., Toro, S., Ballesta, S., Navarro, H., Llaurodo, G., Pedro-Botet, J., & Benaiges, D. (2023). Validity and Applicability of the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) Criteria in Patients Hospitalized for Acute Medical Conditions. *Nutrients*, *15*(18), 4012. <https://doi.org/10.3390/nu15184012>
- Fragkos, K. C., & Forbes, A. (2018). Citrulline as a marker of intestinal function and absorption in clinical settings: A systematic review and meta-analysis. *United European gastroenterology journal*, *6*(2), 181–191. <https://doi.org/10.1177/2050640617737632>
- Fuji, S., Einsele, H., Savani, B. N., & Kapp, M. (2015). Systematic Nutritional Support in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, *21*(10), 1707–1713. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.07.003>
- Gerber D. A. (1975). Low free serum histidine concentration in rheumatoid arthritis. A measure of disease activity. *The Journal of clinical investigation*, *55*(6), 1164–1173. <https://doi.org/10.1172/JCI108033>
- Golob, J. L., Pergam, S. A., Srinivasan, S., Fiedler, T. L., Liu, C., Garcia, K., Mielcarek, M., Ko, D., Aker, S., Marquis, S., Loeffelholz, T., Plantinga, A., Wu, M. C., Celustka, K., Morrison, A., Woodfield, M., & Fredricks, D. N. (2017). Stool Microbiota at Neutrophil

Recovery Is Predictive for Severe Acute Graft vs Host Disease After Hematopoietic Cell Transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 65(12), 1984–1991. <https://doi.org/10.1093/cid/cix699>

- Gómez-Ambrosi, J., Silva, C., Catalán, V., Rodríguez, A., Galofré, J. C., Escalada, J., Valentí, V., Rotellar, F., Romero, S., Ramírez, B., Salvador, J., & Frühbeck, G. (2012). Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. *Diabetes care*, 35(2), 383–388. <https://doi.org/10.2337/dc11-1334>
- Gosselin, K. B., Feldman, H. A., Sonis, A. L., Bechard, L. J., Kellogg, M. D., Gura, K., Venick, R., Gordon, C. M., Guinan, E. C., & Duggan, C. (2014). Serum citrulline as a biomarker of gastrointestinal function during hematopoietic cell transplantation in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 58(6), 709–714. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000335>
- Graf, L., & Stern, M. (2012). Acute phase after haematopoietic stem cell transplantation: bleeding and thrombotic complications. *Hamostaseologie*, 32(1), 56–62. <https://doi.org/10.5482/ha-1176>
- Grevenkoed, T. J., Klett, E. L., & Coleman, R. A. (2014). Acyl-CoA metabolism and partitioning. *Annual review of nutrition*, 34, 1–30. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071813-105541>
- Guo, F., Min, L., Chengyuan, L., Hong, L., Meng, W., Chenyi, T., Jinru, W., Wei, W., & Hua, L. (2023). The influence of the China GLIM standards on the diagnosis of malnutrition in patients with hematopoietic stem cell transplant. *Frontiers in nutrition*, 9, 1077442. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1077442>
- Hall J. C. (1998). Glycine. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 22(6), 393–398. <https://doi.org/10.1177/0148607198022006393>
- Hase, A., Jung, S. E., & aan het Rot, M. (2015). Behavioral and cognitive effects of tyrosine intake in healthy human adults. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 133, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2015.03.008>
- Hashimoto D. (2022). Guest editorial: prophylaxis and treatment of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *International journal of hematology*, 116(3), 307–308. <https://doi.org/10.1007/s12185-022-03407-8>

- Hedayati S. S. (2006). Dialysis-related carnitine disorder. *Seminars in dialysis*, 19(4), 323–328. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2006.00180.x>
- Henao-Mejia, J., Strowig, T., & Flavell, R. A. (2013). Microbiota keep the intestinal clock ticking. *Cell*, 153(4), 741–743. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.04.043>
- Herbers, A. H., Feuth, T., Donnelly, J. P., & Blijlevens, N. M. (2010). Citrulline-based assessment score: first choice for measuring and monitoring intestinal failure after high-dose chemotherapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 21(8), 1706–1711. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp596>
- Hisamatsu, T., Okamoto, S., Hashimoto, M., Muramatsu, T., Andou, A., Uo, M., Kitazume, M. T., Matsuoka, K., Yajima, T., Inoue, N., Kanai, T., Ogata, H., Iwao, Y., Yamakado, M., Sakai, R., Ono, N., Ando, T., Suzuki, M., & Hibi, T. (2012). Novel, objective, multivariate biomarkers composed of plasma amino acid profiles for the diagnosis and assessment of inflammatory bowel disease. *PloS one*, 7(1), e31131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031131>
- Hoffer L. J. (2011). How much protein do parenteral amino acid mixtures provide?. *The American journal of clinical nutrition*, 94(6), 1396–1398. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.023390>
- Holler, E., Butzhammer, P., Schmid, K., Hundsrucker, C., Koestler, J., Peter, K., Zhu, W., Sporrer, D., Hehlhans, T., Kreutz, M., Holler, B., Wolff, D., Edinger, M., Andreesen, R., Levine, J. E., Ferrara, J. L., Gessner, A., Spang, R., & Oefner, P. J. (2014). Metagenomic analysis of the stool microbiome in patients receiving allogeneic stem cell transplantation: loss of diversity is associated with use of systemic antibiotics and more pronounced in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 20(5), 640–645. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.01.030>
- Hueso, T., Coiteux, V., Joncquel Chevalier Curt, M., Labreuche, J., Jouault, T., Yakoub-Agha, I., & Seguy, D. (2017). Citrulline and Monocyte-Derived Macrophage Reactivity before Conditioning Predict Acute Graft-versus-Host Disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 23(6), 913–921. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.03.005>

- Hueso, T., Gauthier, J., Joncquel Chevalier-Curt, M., Magro, L., Coiteux, V., Dulery, R., Carpentier, B., Labreuche, J., Damaj, G., Yakoub-Agha, I., & Seguy, D. (2018). Association Between Low Plasma Level of Citrulline Before Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation and Severe Gastrointestinal Graft vs Host Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 16(6), 908–917.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.024>
- Human Metabolome Database. (2023). <https://hmdb.ca/>
- Humayun, M. A., Elango, R., Ball, R. O., & Pencharz, P. B. (2007). Reevaluation of the protein requirement in young men with the indicator amino acid oxidation technique. *The American journal of clinical nutrition*, 86(4), 995–1002. <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.4.995>
- Hung, Y. C., Bauer, J., Horsley, P., Waterhouse, M., Bashford, J., & Isenring, E. (2013). Changes in nutritional status, body composition, quality of life, and physical activity levels of cancer patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 21(6), 1579–1586. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1698-y>
- Hung, Y. C., Bauer, J. D., Horsely, P., Ward, L. C., Bashford, J., & Isenring, E. A. (2014). Body composition following stem cell transplant: comparison of bioimpedance and air-displacement plethysmography. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 30(9), 1000–1006. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.01.017>
- Hunt, M. C., Siponen, M. I., & Alexson, S. E. (2012). The emerging role of acyl-CoA thioesterases and acyltransferases in regulating peroxisomal lipid metabolism. *Biochimica et biophysica acta*, 1822(9), 1397–1410. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.03.009>
- Hutchinson, M. L., Clemans, G. W., Springmeyer, S. C., & Flournoy, N. (1984). Energy expenditure estimation in recipients of marrow transplants. *Cancer*, 54(8), 1734–1738. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19841015\)54:8<1734::aid-cnrcr2820540844>3.0.co;2-0](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19841015)54:8<1734::aid-cnrcr2820540844>3.0.co;2-0)

- Iacone, R., Scanzano, C., Santaripa, L., Cioffi, I., Contaldo, F., & Pasanisi, F. (2020). Macronutrients in Parenteral Nutrition: Amino Acids. *Nutrients*, *12*(3), 772. <https://doi.org/10.3390/nu12030772>
- Indiveri, C., Iacobazzi, V., Tonazzi, A., Giangregorio, N., Infantino, V., Convertini, P., Console, L., & Palmieri, F. (2011). The mitochondrial carnitine/acylcarnitine carrier: function, structure and physiopathology. *Molecular aspects of medicine*, *32*(4-6), 223–233. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.10.008>
- Ireton-Jones C. (2005). Adjusted body weight, con: why adjust body weight in energy-expenditure calculations?. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, *20*(4), 474–479. <https://doi.org/10.1177/0115426505020004474>
- Jarden, M., Baadsgaard, M. T., Hovgaard, D. J., Boesen, E., & Adamsen, L. (2009). A randomized trial on the effect of a multimodal intervention on physical capacity, functional performance and quality of life in adult patients undergoing allogeneic SCT. *Bone marrow transplantation*, *43*(9), 725–737. <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.27>
- Jarrell, Z. R., Smith, M. R., Hu, X., Orr, M., Liu, K. H., Quyyumi, A. A., Jones, D. P., & Go, Y. M. (2020). Plasma acylcarnitine levels increase with healthy aging. *Aging*, *12*(13), 13555–13570. <https://doi.org/10.18632/aging.103462>
- Jenq, R. R., Taur, Y., Devlin, S. M., Ponce, D. M., Goldberg, J. D., Ahr, K. F., Littmann, E. R., Ling, L., Gobourne, A. C., Miller, L. C., Docampo, M. D., Peled, J. U., Arpaia, N., Cross, J. R., Peets, T. K., Lumish, M. A., Shono, Y., Dudakov, J. A., Poeck, H., Hanash, A. M., ... van den Brink, M. R. (2015). Intestinal *Blautia* Is Associated with Reduced Death from Graft-versus-Host Disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, *21*(8), 1373–1383. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.04.016>
- Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation (2007). Protein and amino acid requirements in human nutrition. *World Health Organization technical report series*, (935):1-265, back cover. PMID: 18330140.
- Kaewdech, A., Sripongpun, P., Wetwittayakhleng, P., & Churuangasuk, C. (2022). The effect of fiber supplementation on the prevention of diarrhea in hospitalized patients receiving enteral nutrition: A meta-analysis of randomized controlled trials with the

GRADE assessment. *Frontiers in nutrition*, 9, 1008464.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1008464>

- Kakazu, E., Kanno, N., Ueno, Y., & Shimosegawa, T. (2007). Extracellular branched-chain amino acids, especially valine, regulate maturation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 179(10), 7137–7146.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.10.7137>
- Khan, N., Lindner, S., Gomes, A. L. C., Devlin, S. M., Shah, G. L., Sung, A. D., Sauter, C. S., Landau, H. J., Dahi, P. B., Perales, M. A., Chung, D. J., Lesokhin, A. M., Dai, A., Clurman, A., Slingerland, J. B., Slingerland, A. E., Brereton, D. G., Giardina, P. A., Maloy, M., Armijo, G. K., ... Peled, J. U. (2021). Fecal microbiota diversity disruption and clinical outcomes after auto-HCT: a multicenter observational study. *Blood*, 137(11), 1527–1537.
<https://doi.org/10.1182/blood.2020006923>
- Kimura, I., Ichimura, A., Ohue-Kitano, R., & Igarashi, M. (2020). Free Fatty Acid Receptors in Health and Disease. *Physiological reviews*, 100(1), 171–210.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2018>
- Kinney J. M. (1988). Energy metabolism--an overview. *Infusionstherapie (Basel, Switzerland)*, 15(4), 148–151. <https://doi.org/10.1159/000222283>
- Knottnerus, S. J. G., Bleeker, J. C., Wüst, R. C. I., Ferdinandusse, S., IJlst, L., Wijburg, F. A., Wanders, R. J. A., Visser, G., & Houtkooper, R. H. (2018). Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 19(1), 93–106. <https://doi.org/10.1007/s11154-018-9448-1>
- Konstantinides F. N. (1992). Nitrogen balance studies in clinical nutrition. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 7(5), 231–238. <https://doi.org/10.1177/0115426592007005231>
- Kuriyan R. (2018). Body composition techniques. *The Indian journal of medical research*, 148(5), 648–658. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1777_18
- Kusiak, A., Jereczek-Fossa, B. A., Cichońska, D., & Alterio, D. (2020). Oncological-Therapy Related Oral Mucositis as an Interdisciplinary Problem-Literature Review. *International journal of environmental research and public health*, 17(7), 2464.
<https://doi.org/10.3390/ijerph17072464>

- Kwon, M., Bailén, R., & Díez-Martín, J. L. (2020). Evolution of the role of haploidentical stem cell transplantation: past, present, and future. *Expert review of hematology*, 13(8), 835–850. <https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1796621>
- Kwon, M., Balsalobre, P., Serrano, D., Pérez Corral, A., Buño, I., Anguita, J., Gayoso, J., & Díez-Martín, J. L. (2013). Single cord blood combined with HLA-mismatched third party donor cells: comparable results to matched unrelated donor transplantation in high-risk patients with hematologic disorders. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 19(1), 143–149. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.08.019>
- Layton, P. B., Gallucci, B. B., & Aker, S. N. (1981). Nutritional assessment of allogeneic bone marrow recipients. *Cancer nursing*, 4(2), 127–134.
- Li, S., Gao, D., & Jiang, Y. (2019). Function, Detection and Alteration of Acylcarnitine Metabolism in Hepatocellular Carcinoma. *Metabolites*, 9(2), 36. <https://doi.org/10.3390/metabo9020036>.
- Li, X., Lin, Y., Li, X., Xu, X., Zhao, Y., Xu, L., Gao, Y., Li, Y., Tan, Y., Qian, P., & Huang, H. (2020). Tyrosine supplement ameliorates murine aGVHD by modulation of gut microbiome and metabolome. *EBioMedicine*, 61, 103048. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103048>
- Liepinsh, E., Makrecka, M., Kuka, J., Makarova, E., Vilskersts, R., Cirule, H., Sevostjanovs, E., Grinberga, S., Pugovics, O., & Dambrova, M. (2014). The heart is better protected against myocardial infarction in the fed state compared to the fasted state. *Metabolism: clinical and experimental*, 63(1), 127–136. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.09.014>
- Limketkai, B. N., Ihezor-Ejiofor, Z., Gjuladin-Hellon, T., Parian, A., Matarese, L. E., Bracewell, K., MacDonald, J. K., Gordon, M., & Mullin, G. E. (2019). Dietary interventions for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD012839. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012839.pub2>
- Liu, C., Cheung, W. H., Li, J., Chow, S. K., Yu, J., Wong, S. H., Ip, M., Sung, J. J. Y., & Wong, R. M. Y. (2021). Understanding the gut microbiota and sarcopenia: a systematic

review. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 12(6), 1393–1407.
<https://doi.org/10.1002/jcsm.12784>

- Lund, M. L., Sorrentino, G., Egerod, K. L., Kroone, C., Mortensen, B., Knop, F. K., Reimann, F., Gribble, F. M., Drucker, D. J., de Koning, E. J. P., Schoonjans, K., Bäckhed, F., Schwartz, T. W., & Petersen, N. (2020). L-Cell Differentiation Is Induced by Bile Acids Through GPBAR1 and Paracrine GLP-1 and Serotonin Signaling. *Diabetes*, 69(4), 614–623. <https://doi.org/10.2337/db19-0764>
- Lupo-Stanghellini, M. T., Assanelli, A., Orsini, A., Greco, R., Giglio, F., Mastaglio, S., Morelli M., ..Ciceri, F (2015). Standardized Long-Term Follow-up after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Cross-Sectional 1-Year Evaluation in 260 Adults. *Blood*. 126 (23): 4362. <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.4362.4362>
- Lutgens, L. C., Blijlevens, N. M., Deutz, N. E., Donnelly, J. P., Lambin, P., & de Pauw, B. E. (2005). Monitoring myeloablative therapy-induced small bowel toxicity by serum citrulline concentration: a comparison with sugar permeability tests. *Cancer*, 103(1), 191–199. <https://doi.org/10.1002/cncr.20733>
- Majhail N. S. (2011). Secondary cancers following allogeneic haematopoietic cell transplantation in adults. *British journal of haematology*, 154(3), 301–310. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08756.x>
- Majhail N. S. (2017). Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematology/oncology and stem cell therapy*, 10(4), 220–227. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.05.009>
- Majhail, N. S., Chitphakdithai, P., Logan, B., King, R., Devine, S., Rossmann, S. N., Hale, G., Hartzman, R. J., Karanes, C., Laport, G. G., Nemecek, E., Snyder, E. L., Switzer, G. E., Miller, J., Navarro, W., Confer, D. L., & Levine, J. E. (2015). Significant improvement in survival after unrelated donor hematopoietic cell transplantation in the recent era. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 21(1), 142–150. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.10.001>
- Maldonado, C., Vázquez, M., & Fagiolino, P. (2020). Potential Therapeutic Role of Carnitine and Acetylcarnitine in Neurological Disorders. *Current pharmaceutical design*, 26(12), 1277–1285. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200212114038>

- Marsé, P., Diez, M., Raurich, J. M. (2008) Calorimetría: aplicaciones y manejo. *Nutr Clín Med*. Dic vol II (3) p 155-166.
- Martínez, Y., Li, X., Liu, G., Bin, P., Yan, W., Más, D., Valdivié, M., Hu, C. A., Ren, W., & Yin, Y. (2017). The role of methionine on metabolism, oxidative stress, and diseases. *Amino acids*, 49(12), 2091–2098. <https://doi.org/10.1007/s00726-017-2494-2>
- Matsumoto, M., Narumi-Hyakutake, A., Kakutani, Y., Tsuji, M., Hatamoto, Y., Higaki, Y., & Sasaki, S. (2023). Evaluation of protein requirements using the indicator amino acid oxidation method: a scoping review. *The Journal of nutrition*, S0022-3166(23)72529-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.07.015>
- Matthews D. E. (2007). An overview of phenylalanine and tyrosine kinetics in humans. *The Journal of nutrition*, 137(6 Suppl 1), 1549S–1575S. <https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1549S>
- Mattsson, J., Westin, S., Edlund, S., & Remberger, M. (2006). Poor oral nutrition after allogeneic stem cell transplantation correlates significantly with severe graft-versus-host disease. *Bone marrow transplantation*, 38(9), 629–633. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705493>
- McCoin, C. S., Knotts, T. A., & Adams, S. H. (2015). Acylcarnitines--old actors auditioning for new roles in metabolic physiology. *Nature reviews. Endocrinology*, 11(10), 617–625. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.129>
- Metafuni, E., Di Marino, L., Giammarco, S., Bellesi, S., Limongiello, M. A., Sorà, F., Frioni, F., Maggi, R., Chiusolo, P., & Sica, S. (2023). The Role of Fecal Microbiota Transplantation in the Allogeneic Stem Cell Transplant Setting. *Microorganisms*, 11(9), 2182. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11092182>
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Portal Estadístico del SNS - Encuesta Nacional de Salud de España. (2017). www.sanidad.gob.es. Retrieved November 30, 2023, from <https://www.msrebs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional>
- Mohty, R., Savani, M., Brissot, E., & Mohty, M. (2021). Nutritional Supplements and Complementary/Alternative Medications in Patients With Hematologic Diseases and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplantation and cellular therapy*, 27(6), 467–473. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.03.011>

- Montassier, E., Batard, E., Massart, S., Gastinne, T., Carton, T., Caillon, J., Le Fresne, S., Caroff, N., Hardouin, J. B., Moreau, P., Potel, G., Le Vacon, F., & de La Cochetière, M. F. (2014). 16S rRNA gene pyrosequencing reveals shift in patient faecal microbiota during high-dose chemotherapy as conditioning regimen for bone marrow transplantation. *Microbial ecology*, *67*(3), 690–699. <https://doi.org/10.1007/s00248-013-0355-4>
- Morello, E., Guarinoni, M. G., Arena, F., Andreoli, M., Bernardi, S., Malagola, M., Turra, A., Polverelli, N., & Russo, D. (2021). A Systematic Review of the Literature and Perspectives on the Role of Biomarkers in the Management of Malnutrition After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Frontiers in immunology*, *11*, 535890. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.535890>
- Morris S. M., Jr (2016). Arginine Metabolism Revisited. *The Journal of nutrition*, *146*(12), 2579S–2586S. <https://doi.org/10.3945/jn.115.226621>
- Muratore, E., Leardini, D., Baccelli, F., Venturelli, F., Prete, A., & Masetti, R. (2022). Nutritional modulation of the gut microbiome in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Frontiers in nutrition*, *9*, 993668. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.993668>
- Murray, S. M., & Pindoria, S. (2008). Nutrition support for bone marrow transplant patients. *The Cochrane database of systematic reviews*, (4), CD002920. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002920.pub2>
- Muscaritoli, M., Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., Hütterer, E., Isenring, E., Kaasa, S., Krznaric, Z., Laird, B., Larsson, M., Laviano, A., Mühlebach, S., Oldervoll, L., Ravasco, P., Solheim, T. S., Strasser, F., de van der Schueren, M., ... Bischoff, S. C. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, *40*(5), 2898–2913. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005>
- Muscaritoli, M., Conversano, L., Torelli, G. F., Arcese, W., Capria, S., Cangiano, C., Falcone, C., & Rossi Fanelli, F. (1998). Clinical and metabolic effects of different parenteral nutrition regimens in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation*, *66*(5), 610–616. <https://doi.org/10.1097/00007890-199809150-00011>

- Nakagaki, M., Kennedy, G. A., Gavin, N. C., Clavarino, A., & Whitfield, K. (2022). The incidence of severe oral mucositis in patients undergoing different conditioning regimens in haematopoietic stem cell transplantation. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 30(11), 9141–9149. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07328-4>
- Newman, A. B., Kupelian, V., Visser, M., Simonsick, E., Goodpaster, B., Nevitt, M., Kritchevsky, S. B., Tylavsky, F. A., Rubin, S. M., Harris, T. B., & Health ABC Study Investigators (2003). Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(11), 1602–1609. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51534.x>
- Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. (2000). *World Health Organization technical report series*, 894, i–253.
- Organización Nacional de Trasplantes – Web de la Organización Nacional de Trasplantes. (2022). <https://www.ont.es/>
- Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. (2010). Www.who.int. <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789241599979>
- Olveira, G. (2023). *Manual de nutrición clínica y dietética*. Ediciones Díaz de Santos. <https://www.editdiazdesantos.com/wwwdat/pdf/9788490524954.pdf>
- Orvain, C., Byelykh, M., Othus, M., Sandmaier, B. M., Schoch, G., Davis, C., Appelbaum, F. R., & Walter, R. B. (2022). Relationship Between Pretransplantation Nutritional Status and Outcome in Adults with Acute Myelogenous Leukemia Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplantation and cellular therapy*, 28(12), 846.e1–846.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.09.023>
- Papantoniou, K., Michailides, C., Bali, M., Papantoniou, P., & Thomopoulos, K. (2023). Gastrointestinal bleeding in athletes. *Annals of gastroenterology*, 36(3), 267–274. <https://doi.org/10.20524/aog.2023.0788>
- Payen, M., Nicolis, I., Robin, M., Michonneau, D., Delannoye, J., Mayeur, C., Kapel, N., Berçot, B., Butel, M. J., Le Goff, J., Socié, G., & Rousseau, C. (2020). Functional and phylogenetic alterations in gut microbiome are linked to graft-versus-host disease severity. *Blood advances*, 4(9), 1824–1832. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001531>

- Peled, J. U., Devlin, S. M., Staffas, A., Lumish, M., Khanin, R., Littmann, E. R., Ling, L., Kosuri, S., Maloy, M., Slingerland, J. B., Ahr, K. F., Porosnicu Rodriguez, K. A., Shono, Y., Slingerland, A. E., Docampo, M. D., Sung, A. D., Weber, D., Alousi, A. M., Gyurkocza, B., Ponce, D. M., ... van den Brink, M. R. M. (2017). Intestinal Microbiota and Relapse After Hematopoietic-Cell Transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35(15), 1650–1659. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.3348>
- Peled, J. U., Gomes, A. L. C., Devlin, S. M., Littmann, E. R., Taur, Y., Sung, A. D., Weber, D., Hashimoto, D., Slingerland, A. E., Slingerland, J. B., Maloy, M., Clurman, A. G., Stein-Thoeringer, C. K., Markey, K. A., Docampo, M. D., Burgos da Silva, M., Khan, N., Gessner, A., Messina, J. A., Romero, K., ... van den Brink, M. R. M. (2020). Microbiota as Predictor of Mortality in Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. *The New England journal of medicine*, 382(9), 822–834. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900623>
- Pereira, C. P., Amaral, D. J. C., Funke, V. A. M., & Borba, V. Z. C. (2017). Pre-sarcopenia and bone mineral density in adults submitted to hematopoietic stem cell transplantation. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, 39(4), 343–348. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2017.06.005>
- Peric, Z., Botti, S., Stringer, J., Krawczyk, J., van der Werf, S., van Biezen, A., Aljurf, M., Murray, J., Liptrott, S., Greenfield, D. M., Duarte, R. F., Ruutu, T., & Basak, G. W. (2018). Variability of nutritional practices in peritransplant period after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the Complications and Quality of Life Working Party of the EBMT. *Bone marrow transplantation*, 53(8), 1030–1037. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0137-1>
- Phang, J. M., Liu, W., Hancock, C. N., & Fischer, J. W. (2015). Proline metabolism and cancer: emerging links to glutamine and collagen. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 18(1), 71–77. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000121>
- Piton, G., Manzon, C., Cypriani, B., Carbonnel, F., & Capellier, G. (2011). Acute intestinal failure in critically ill patients: is plasma citrulline the right marker?. *Intensive care medicine*, 37(6), 911–917. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2172-x>

- Price, S., & Kim, Y. (2022). Body Composition Impacts Hematopoietic Stem Cell Transplant Outcomes in Both Autologous and Allogeneic Transplants: A Systematic Review. *Nutrition and cancer*, 74(8), 2731–2747. <https://doi.org/10.1080/01635581.2021.2020303>
- Pujante Tortosa, M J, Ribera Montés, M C, Embid Román, C, Pascual Pastor, F, & Sánchez Pérez, C. (2019). Deshabituación rápida de opioides. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 26(2), 95-102. Epub 23 de marzo de 2020. <https://dx.doi.org/10.20986/resed.2019.3681/2018>
- Ramsay, R. R., Gandour, R. D., & van der Leij, F. R. (2001). Molecular enzymology of carnitine transfer and transport. *Biochimica et biophysica acta*, 1546(1), 21–43. [https://doi.org/10.1016/s0167-4838\(01\)00147-9](https://doi.org/10.1016/s0167-4838(01)00147-9)
- Rashidi, A., Shanley, R., Holtan, S. G., MacMillan, M. L., Blazar, B. R., Khoruts, A., & Weisdorf, D. J. (2018). Pretransplant Serum Citrulline Predicts Acute Graft-versus-Host Disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 24(11), 2190–2196. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.06.036>
- Rashidi, A., Gao, F., Fredricks, D. N., Pergam, S. A., Mielcarek, M., Milano, F., Sandmaier, B. M., & Lee, S. J. (2023). Analysis of Antibiotic Exposure and Development of Acute Graft-vs-Host Disease Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *JAMA network open*, 6(6), e2317188. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.17188>
- Rasmussen, K. K., Dos Santos, Q., MacPherson, C. R., Zucco, A. G., Gjørde, L. K., Ilett, E. E., Lodding, I., Helleberg, M., Lundgren, J. D., Nielsen, S. D., Brix, S., Sengeløv, H., & Murray, D. D. (2023). Metabolic Profiling Early Post-Allogeneic Haematopoietic Cell Transplantation in the Context of CMV Infection. *Metabolites*, 13(9), 968. <https://doi.org/10.3390/metabo13090968>
- Ratnayake, W. M., & Galli, C. (2009). Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism: a background review paper. *Annals of nutrition & metabolism*, 55(1-3), 8–43. <https://doi.org/10.1159/000228994>

- Reikvam, H., Bruserud, Ø., & Hatfield, K. J. (2023). Pretransplant systemic metabolic profiles in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients - identification of patient subsets with increased transplant-related mortality. *Transplantation and cellular therapy*, 29(6), 375.e1–375.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.03.020>
- Reikvam, H., Grønningsæter, I. S., Ahmed, A. B., Hatfield, K., & Bruserud, Ø. (2015). Metabolic Serum Profiles for Patients Receiving Allogeneic Stem Cell Transplantation: The Pretransplant Profile Differs for Patients with and without Posttransplant Capillary Leak Syndrome. *Disease markers*, 2015, 943430. <https://doi.org/10.1155/2015/943430>
- Reikvam, H., Hatfield, K., & Bruserud, Ø. (2016). The pretransplant systemic metabolic profile reflects a risk of acute graft versus host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Metabolomics : Official journal of the Metabolomic Society*, 12(1), 12. <https://doi.org/10.1007/s11306-015-0880-x>
- Reuter, S. E., & Evans, A. M. (2012). Carnitine and acylcarnitines: pharmacokinetic, pharmacological and clinical aspects. *Clinical pharmacokinetics*, 51(9), 553–572. <https://doi.org/10.1007/BF03261931>
- Rieger, C. T., Wischumerski, I., Rust, C., & Fiegl, M. (2015). Weight Loss and Decrease of Body Mass Index during Allogeneic Stem Cell Transplantation Are Common Events with Limited Clinical Impact. *PloS one*, 10(12), e0145445. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145445>
- Rifón J. J. (2006). Trasplante de progenitores hemopoyéticos [Transplant of hemopoietic progenitors]. *Anales del sistema sanitario de Navarra*, 29 Suppl 2, 137–151.
- Robles-Alonso, V., & Guarner, F. (2013). Progreso en el conocimiento de la microbiota intestinal humana [Progress in the knowledge of the intestinal human microbiota]. *Nutricion hospitalaria*, 28(3), 553–557. <https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.3.6601>
- Rosenberg I. H. (1997). Sarcopenia: origins and clinical relevance. *The Journal of nutrition*, 127(5 Suppl), 990S–991S. <https://doi.org/10.1093/jn/127.5.990S>
- Rovira, M., & Camps, I. R. (2007). Infecciones en el trasplante de progenitores hematopoyéticos [Infections in stem cell transplantation]. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*, 25(7), 477–486. <https://doi.org/10.1157/13108711>

- Ruan J. (2013). Bergey's Manual of Systematic Bacteriology (second edition) Volume 5 and the study of Actinomycetes systematic in China *Wei sheng wu xue bao = Acta microbiologica Sinica*, 53(6), 521–530.
- Saad, A., de Lima, M., Anand, S., Bhatt, V. R., Bookout, R., Chen, G., Couriel, D., Di Stasi, A., El-Jawahri, A., Giralt, S., Gutman, J., Ho, V., Horwitz, M., Hsu, J., Juckett, M., Kharfan-Dabaja, M. A., Loren, A., Meade, J., Mielcarek, M., Moreira, J., ... Pluchino, L. (2020). Hematopoietic Cell Transplantation, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 18(5), 599–634. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0021>
- Santra, S., & Hendriksz, C. (2010). How to use acylcarnitine profiles to help diagnose inborn errors of metabolism. *Archives of disease in childhood. Education and practice edition*, 95(5), 151–156. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.174342>
- Sahebnaasagh, A., Avan, R., Monajati, M., Hashemi, J., Habtemariam, S., Negintaji, S., & Saghafi, F. (2022). L-carnitine: Searching for New Therapeutic Strategy for Sepsis Management. *Current medicinal chemistry*, 29(18), 3300–3323. <https://doi.org/10.2174/0929867328666211117092345>
- Saria, M. G., & Gosselin-Acomb, T. K. (2007). Hematopoietic stem cell transplantation: implications for critical care nurses. *Clinical journal of oncology nursing*, 11(1), 53–63. <https://doi.org/10.1188/07.CJON.53-63>
- Schooneman, M. G., Vaz, F. M., Houten, S. M., & Soeters, M. R. (2013). Acylcarnitines: reflecting or inflicting insulin resistance?. *Diabetes*, 62(1), 1–8. <https://doi.org/10.2337/db12-0466>
- Sharma, T. S., Bechard, L. J., Feldman, H. A., Venick, R., Gura, K., Gordon, C. M., Sonis, A., Guinan, E. C., & Duggan, C. (2012). Effect of titrated parenteral nutrition on body composition after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a double-blind, randomized, multicenter trial. *The American journal of clinical nutrition*, 95(2), 342–351. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.026005>
- Shono, Y., Docampo, M. D., Peled, J. U., Perobelli, S. M., Velardi, E., Tsai, J. J., Slingerland, A. E., Smith, O. M., Young, L. F., Gupta, J., Lieberman, S. R., Jay, H. V., Ahr, K. F., Porosnicu Rodriguez, K. A., Xu, K., Calarfiore, M., Poeck, H., Caballero, S., Devlin, S. M., Rapaport, F., ... Jenq, R. R. (2016). Increased GVHD-related mortality with

broad-spectrum antibiotic use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in human patients and mice. *Science translational medicine*, 8(339), 339ra71. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf2311>

- Shono, Y., & van den Brink, M. R. M. (2018). Gut microbiota injury in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Nature reviews. Cancer*, 18(5), 283–295. <https://doi.org/10.1038/nrc.2018.10>
- Shouval, R., Fein, J. A., Labopin, M., Cho, C., Bazarbachi, A., Baron, F., Bug, G., Ciceri, F., Corbacioglu, S., Galimard, J. E., Giebel, S., Gilleece, M. H., Giralt, S., Jakubowski, A., Montoto, S., O'Reilly, R. J., Papadopoulos, E. B., Peric, Z., Ruggeri, A., Sanz, J., ... Nagler, A. (2021). Development and validation of a disease risk stratification system for patients with haematological malignancies: a retrospective cohort study of the European Society for Blood and Marrow Transplantation registry. *The Lancet. Haematology*, 8(3), e205–e215. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30394-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30394-X)
- Siamakpour-Reihani, S., Cao, F., Lyu, J., Ren, Y., Nixon, A. B., Xie, J., Bush, A. T., Starr, M. D., Bain, J. R., Muehlbauer, M. J., Ilkayeva, O., Byers Kraus, V., Huebner, J. L., Chao, N. J., & Sung, A. D. (2022). Evaluating immune response and metabolic related biomarkers pre-allogeneic hematopoietic stem cell transplant in acute myeloid leukemia. *PloS one*, 17(6), e0268963. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268963>
- Singer, P., Blaser, A. R., Berger, M. M., Calder, P. C., Casaer, M., Hiesmayr, M., Mayer, K., Montejo-Gonzalez, J. C., Pichard, C., Preiser, J. C., Szczeklik, W., van Zanten, A. R. H., & Bischoff, S. C. (2023). ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 42(9), 1671–1689. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.07.011>
- Sivashanmugam, M., J, J., V, U., & K N, S. (2017). Ornithine and its role in metabolic diseases: An appraisal. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 86, 185–194. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.024>
- Soeters, M. R., Serlie, M. J., Sauerwein, H. P., Duran, M., Ruiten, J. P., Kulik, W., Ackermans, M. T., Minkler, P. E., Hoppel, C. L., Wanders, R. J., & Houten, S. M. (2012). Characterization of D-3-hydroxybutyrylcarnitine (ketocarnitine): an identified ketosis-induced metabolite. *Metabolism: clinical and experimental*, 61(7), 966–973. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.11.009>

- Sorror, M. L., Maris, M. B., Storb, R., Baron, F., Sandmaier, B. M., Maloney, D. G., & Storer, B. (2005). Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*, *106*(8), 2912–2919. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-05-2004>
- Szovati, S., Morrison, C. F., & Couch, S. C. (2023). Nutritional Status of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients and Post-transplant Outcomes. *Nutrition and cancer*, *75*(4), 1200–1210. <https://doi.org/10.1080/01635581.2023.2186261>
- Taddei, M. L., Pardella, E., Pranzini, E., Raugei, G., & Paoli, P. (2020). Role of tyrosine phosphorylation in modulating cancer cell metabolism. *Biochimica et biophysica acta. Reviews on cancer*, *1874*(2), 188442. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188442>
- Takatsuka, H., Takemoto, Y., Iwata, N., Suehiro, A., Hamano, T., Okamoto, T., Kanamaru, A., & Kakishita, E. (2001). Oral eicosapentaenoic acid for complications of bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*, *28*(8), 769–774. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703226>
- Tamaki, M., Nakasone, H., Nakamura, Y., Kawamura, M., Kawamura, S., Takeshita, J., Yoshino, N., Misaki, Y., Yoshimura, K., Matsumi, S., Gomyo, A., Tanihara, A., Kusuda, M., Kameda, K., Akahoshi, Y., Kimura, S. I., Kako, S., & Kanda, Y. (2021). Body Weight Loss Before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Predicts Survival Outcomes in Acute Leukemia Patients. *Transplantation and cellular therapy*, *27*(4), 340.e1–340.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.01.006>
- Taur, Y., Xavier, J. B., Lipuma, L., Ubeda, C., Goldberg, J., Gobourne, A., Lee, Y. J., Dubin, K. A., Socci, N. D., Viale, A., Perales, M. A., Jenq, R. R., van den Brink, M. R., & Pamer, E. G. (2012). Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *55*(7), 905–914. <https://doi.org/10.1093/cid/cis580>
- Thibault, R., Abbasoglu, O., Ioannou, E., Meija, L., Ottens-Oussoren, K., Pichard, C., Rothenberg, E., Rubin, D., Siljamäki-Ojansuu, U., Vaillant, M. F., & Bischoff, S. C. (2021). ESPEN guideline on hospital nutrition. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, *40*(12), 5684–5709. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.09.039>

- Tvedt, T. H. A., Skaarud, K. J., Tjønnfjord, G. E., Gedde-Dahl, T., Iversen, P. O., & Bruslerud, Ø. (2020). The Systemic Metabolic Profile Early after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Effects of Adequate Energy Support Administered through Enteral Feeding Tube. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 26(2), 380–391. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.10.005>
- Urbain, P., Birlinger, J., Ihorst, G., Biesalski, H. K., Finke, J., & Bertz, H. (2013). Body mass index and bioelectrical impedance phase angle as potentially modifiable nutritional markers are independent risk factors for outcome in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Annals of hematology*, 92(1), 111–119. <https://doi.org/10.1007/s00277-012-1573-4>
- van Bekkum, D. W., Roodenburg, J., Heidt, P. J., & van der Waaij, D. (1974). Mitigation of secondary disease of allogeneic mouse radiation chimeras by modification of the intestinal microflora. *Journal of the National Cancer Institute*, 52(2), 401–404. <https://doi.org/10.1093/jnci/52.2.401>
- van der Velden, W. J., Herbers, A. H., Brüggemann, R. J., Feuth, T., Peter Donnelly, J., & Blijlevens, N. M. (2013). Citrulline and albumin as biomarkers for gastrointestinal mucositis in recipients of hematopoietic SCT. *Bone marrow transplantation*, 48(7), 977–981. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.278>
- Vieira, I. B., Sette, N. S. V., de Oliveira, C. A., Correia, M. I. T. D., Duarte, C. K., & Generoso, S. V. (2023). Comparison of pre- and posttransplant energy expenditure in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation and evaluation of associated factors. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 118, 112260. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2023.112260>
- Villareal, D. T., Apovian, C. M., Kushner, R. F., Klein, S., American Society for Nutrition, & NAASO, The Obesity Society (2005). Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. *The American journal of clinical nutrition*, 82(5), 923–934. <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.5.923>
- Wanders, R. J. A., Visser, G., Ferdinandusse, S., Vaz, F. M., & Houtkooper, R. H. (2020). Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders: Laboratory Diagnosis, Pathogenesis, and

- the Complicated Route to Treatment. *Journal of lipid and atherosclerosis*, 9(3), 313–333. <https://doi.org/10.12997/jla.2020.9.3.313>
- Wang, B., Hu, W., Zhang, X., Cao, Y., Shao, L., Xu, X., & Liu, P. (2023). Sarcopenia and gut microbiota alterations in patients with hematological diseases before and after hematopoietic stem cell transplantation. *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu*, 35(4), 386–398. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2023.04.05>
 - Watanabe, M., Suliman, M. E., Qureshi, A. R., Garcia-Lopez, E., Bárány, P., Heimbürger, O., Stenvinkel, P., & Lindholm, B. (2008). Consequences of low plasma histidine in chronic kidney disease patients: associations with inflammation, oxidative stress, and mortality. *The American journal of clinical nutrition*, 87(6), 1860–1866. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.6.1860>
 - Weber, D., Oefner, P. J., Dettmer, K., Hiergeist, A., Koestler, J., Gessner, A., Weber, M., Stämmler, F., Hahn, J., Wolff, D., Herr, W., & Holler, E. (2016). Rifaximin preserves intestinal microbiota balance in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*, 51(8), 1087–1092. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.66>
 - Wischmeyer, P. E., Bear, D. E., Berger, M. M., De Waele, E., Gunst, J., McClave, S. A., Prado, C. M., Puthuchery, Z., Ridley, E. J., Van den Berghe, G., & van Zanten, A. R. H. (2023). Personalized nutrition therapy in critical care: 10 expert recommendations. *Critical care (London, England)*, 27(1), 261. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04539-x>
 - Wishart, D. S., Feunang, Y. D., Marcu, A., Guo, A. C., Liang, K., Vázquez-Fresno, R., Sajed, T., Johnson, D., Li, C., Karu, N., Sayeeda, Z., Lo, E., Assempour, N., Berjanskii, M., Singhal, S., Arndt, D., Liang, Y., Badran, H., Grant, J., Serra-Cayuela, A., ... Scalbert, A. (2018). HMDB 4.0: the human metabolome database for 2018. *Nucleic acids research*, 46(D1), D608–D617. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1089>
 - Woodrow G. (2009). Body composition analysis techniques in the aged adult: indications and limitations. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 12(1), 8–14. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32831b9c5b>
 - Wu G. (2009). Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Amino acids*, 37(1), 1–17. <https://doi.org/10.1007/s00726-009-0269-0>

- Wu G. (2013). Functional amino acids in nutrition and health. *Amino acids*, 45(3), 407–411. <https://doi.org/10.1007/s00726-013-1500-6>
- Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y. Y., Keilbaugh, S. A., Bewtra, M., Knights, D., Walters, W. A., Knight, R., Sinha, R., Gilroy, E., Gupta, K., Baldassano, R., Nessel, L., Li, H., Bushman, F. D., & Lewis, J. D. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science (New York, N.Y.)*, 334(6052), 105–108. <https://doi.org/10.1126/science.1208344>
- Xu, G., Hansen, J. S., Zhao, X. J., Chen, S., Hoene, M., Wang, X. L., Clemmesen, J. O., Secher, N. H., Häring, H. U., Pedersen, B. K., Lehmann, R., Weigert, C., & Plomgaard, P. (2016). Liver and Muscle Contribute Differently to the Plasma Acylcarnitine Pool During Fasting and Exercise in Humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 101(12), 5044–5052. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1859>
- Ye, L., Park, J. J., Peng, L., Yang, Q., Chow, R. D., Dong, M. B., Lam, S. Z., Guo, J., Tang, E., Zhang, Y., Wang, G., Dai, X., Du, Y., Kim, H. R., Cao, H., Errami, Y., Clark, P., Bersenev, A., Montgomery, R. R., & Chen, S. (2022). A genome-scale gain-of-function CRISPR screen in CD8 T cells identifies proline metabolism as a means to enhance CAR-T therapy. *Cell metabolism*, 34(4), 595–614.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.02.009>
- Zama, D., Gori, D., Muratore, E., Leardini, D., Rallo, F., Turrone, S., Prete, A., Brigidi, P., Pession, A., & Masetti, R. (2021). Enteral versus Parenteral Nutrition as Nutritional Support after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation and cellular therapy*, 27(2), 180.e1–180.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2020.11.006>

12 INDICE DE TABLAS

INDICE DE TABLAS

Tabla I. Clasificación de la mucositis, según síntomas o signos, según la OMS.....	pág. 43
Tabla II. Índice de Sorrow (HCT-CI).....	pág. 47
Tabla III. Clasificación del riesgo según Índice de Sorrow (HCT-CI).....	pág. 48
Tabla IV. Clasificación del DRI asociado a la supervivencia global a los 2 años.....	pág. 48
Tabla V. Supervivencia a los 2 años según HCT-CI score y DRI.....	pág. 49
Tabla VI. Actividad Física en adultos.....	pág. 58
Tabla VII. Cálculo del GEB (en kcal/día) mediante la fórmula de la OMS (1985)	pág. 59
Tabla VIII. Fórmula de la OMS para el cálculo del GET.....	pág. 60
Tabla IX. Definiciones comunes en microbiología.....	pág. 62
Tabla X. Clasificación de los aminoácidos.....	pág. 72
Tabla XI. Composición de diferentes soluciones de aminoácidos utilizadas en Europa...	pág. 76
Tabla XII. Situaciones que presentan se asocian a una alteración en los niveles plasmáticos de aminoácidos.....	pág. 79
Tabla XIII. Acilcarnitinas de cadena corta según base de datos “Human Metabolome Database”.....	pág. 85
Tabla XIV. Acilcarnitinas de cadena media según base de datos “Human Metabolome Database”.....	pág. 86
Tabla XV. Acilcarnitinas de cadena larga según base de datos “Human Metabolome Database”.....	pág. 88
Tabla XVI. Métodos para la estimación del gasto energético total.....	pág. 119
Tabla XVII. Clasificación de los aminoácidos.....	pág. 120
Tabla XVIII. Valores de normalidad de los aminoácidos aportados por el laboratorio de metabólica.....	pág. 121
Tabla XIX. Valores de normalidad para las acilcarnitinas aportados por el laboratorio de metabólica.....	pág. 122

Tabla XX. Características de los pacientes y del trasplante de progenitores hematopoyéticos.	pág. 134
Tabla XXI. Tratamientos utilizados durante el TPH según las necesidades individuales.....	pág. 137
Tabla XXII. Distribución de la ingesta oral según los macronutrientes de los pacientes receptores de TPH.	pág. 140
Tabla XXIII. Evolución de la ingesta, suplementos nutricionales orales y nutrición parenteral. ..	pág. 142
Tabla XXIV. Evolución de las medidas antropométricas.....	pág. 144
Tabla XXV. Evolución de la composición corporal mediante DEXA antes y después de un trasplante de progenitores hematopoyéticos.	pág. 146
Tabla XXVI. Porcentaje de pacientes con baja masa muscular según el sexo.....	pág. 147
Tabla XXVII. Diferencias en el diagnóstico de desnutrición según los criterios GLIM según el sexo y su evolución durante el estudio.	pág. 149
Tabla XXVIII. Evolución del gasto energético según la calorimetría indirecta.....	pág. 151
Tabla XXIX. Diferencias entre el gasto energético total basado en la calorimetría indirecta y el estimado según el peso del paciente.....	pág. 153
Tabla XXX. Factores que influyen en el gasto energético en reposo medido mediante calorimetría indirecta en el preingreso.....	pág. 157
Tabla XXXI. Adecuación de los aportes nutricionales a los requerimientos energéticos estimados mediante dos métodos.	pág. 159
Tabla XXXII. Diferencias de la microbiota a nivel de filo según el tipo de TPH en el día pre-ingreso.....	pág. 166
Tabla XXXIII. Diferencias de la microbiota a nivel de filo según el tipo de TPH en el día +7.....	pág. 166
Tabla XXXIV. Diferencias de la microbiota a nivel de filo según el tipo de TPH en el día +14.....	pág. 167
Tabla XXXV. Diferencias de la microbiota a nivel de filo según el tipo de TPH en el día del alta.....	pág. 167

Tabla XXXVI. Diferencias de la microbiota a nivel de filo según el tipo de TPH en el post-ingreso.	pág. 168
Tabla XXXVII. Niveles de aminoácidos según si reciben o no NPT en el día +7.	pág. 179
Tabla XXXVIII. Niveles de aminoácidos según si reciben o no NPT en el día +14,.....	pág. 181
Tabla XXXIX. Niveles de acilcarnitinas durante el estudio.	pág. 186

13 INDICE DE FIGURAS

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de la clasificación del trasplante de progenitores hematopoyéticos.....	pág. 35
Figura 2. Cronología de las complicaciones más frecuentes del TPH.....	pág. 40
Figura 3. Metabolismo de los aminoácidos.	pág. 70
Figura 4. Ejemplo de un cromatograma.....	pág. 75
Figura 5. Planificación de recogida de datos del estudio.....	pág. 109
Figura 6. Evolución de la ingesta dietética (Kcal) de los pacientes receptores de TPH.....	pág. 139
Figura 7. Distribución del IMC según sexo, previo al ingreso.....	pág. 143
Figura 8. Evolución del peso y el IMC.....	pág. 145
Figura 9. Diferencia en el diagnóstico de desnutrición antes y después del ingreso al incluir la baja masa muscular como un criterio de composición corporal mediante DEXA.....	pág. 150
Figura 10. Evolución del gasto energético medido por calorimetría indirecta.....	pág. 152
Figura 11. Concordancia entre el gasto energético (total) estimado según el peso del paciente respecto del gasto energético (total) medido mediante calorimetría indirecta en el pre-ingreso.....	pág. 154
Figura 12. Concordancia entre el gasto energético (total) estimado según el peso del paciente respecto del gasto energético (total) medido mediante calorimetría indirecta en el día +7.....	pág. 154
Figura 13. Concordancia entre el gasto energético (total) estimado según el peso del paciente respecto del gasto energético (total) medido mediante calorimetría indirecta en el día +14.....	pág. 155
Figura 14. Concordancia entre el gasto energético (total) estimado según el peso del paciente respecto del gasto energético (total) medido mediante calorimetría indirecta en el día del alta.....	pág. 155
Figura 15. Concordancia entre el gasto energético (total) estimado según el peso del paciente respecto del gasto energético (total) medido mediante calorimetría indirecta a las 3 semanas del alta.....	pág. 156

Figura 16. Porcentaje de pacientes que presentaron infecciones por CMV, Clostridioides y hemocultivos positivos durante el estudio.	pág. 161
Figura 17. Evolución de la Gamella haemolysans en el paciente con hemocultivo positivo para esta bacteria en el día +14.	pág. 162
Figura 18. Porcentaje de pacientes que precisaron antibióticos de amplio espectro dependiendo del número de días recibidos.	pág. 162
Figura 19. Evolución de la abundancia bacteriana (qPCR) durante el estudio.	pág. 163
Figura 20. Evolución de la microbiota según la abundancia relativa de los diferentes filo.	pág. 164
Figura 21. Evolución de la microbiota intestinal a nivel de filo (abundancia relativa) según el tipo de TPH.	pág. 168
Figura 22. Evolución de la microbiota intestinal a nivel de filo en los TPH alogénicos.	pág. 170
Figura 23. Evolución de la microbiota intestinal a nivel de filo en los TPH autólogos.	pág. 170
Figura 24. Evolución del índice de Shannon de la microbiota intestinal durante el estudio.	pág. 171
Figura 25. Evolución del índice de Chao1 de la microbiota intestinal durante el estudio.	pág. 172
Figura 26. Comparación del índice de Shannon según el tipo de TPH.	pág. 172
Figura 27. Comparación del índice de Chao1 según el tipo de TPH	pág. 173
Figura 28. Comparación de la evolución del índice de Shannon y el índice de Chao 1 según el tipo de TPH.	pág. 173
Figura 29. Cambios en la abundancia relativa de algunas comunidades bacterianas en relación con el uso de antibióticos de amplio espectro.	pág. 174
Figura 30. Cambios en el índice de Chao1 y Shannon según el uso de antibióticos de amplio espectro al alta y a las 3 semanas del alta.	pág. 175
Figura 31. Evolución de los niveles de aminoácidos durante el estudio.	pág. 176
Figura 32. Porcentaje de pacientes con niveles de aminoácidos por debajo del límite inferior de la normalidad durante el estudio.	pág. 178
Figura 33. Comparación de los niveles de aminoácidos según si reciben nutrición parenteral en el día +14.	pág. 180

Figura 34. Evolución de la citrulina durante el estudio.....	pág. 182
Figura 35. Porcentaje de pacientes con niveles de citrulina inferiores a 20µmol/L durante el estudio.....	pág. 183
Figura 36. Porcentaje de pacientes con niveles de citrulina inferiores a 10µmol/L durante el estudio.....	pág. 183
Figura 37. Evolución de los niveles de citrulina según el tipo de TPH.....	pág. 184
Figura 38. Evolución de la carnitina y de las diferentes acilcarnitinas durante el estudio.....	pág. 184
Figura 39. Porcentaje de pacientes con niveles bajos de las principales acilcarnitinas durante el estudio.....	pág. 188

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética



Hoja de información al paciente

Apreciado/a Sr/a.

Su médico le invita a participar en este estudio que lleva por título:

“EVOLUCIÓN DEL GASTO ENERGÉTICO, MICROBIOTA INTESTINAL Y NIVELES DE AMINOÁCIDOS Y DE ACILCARNITINAS EN PACIENTES EN PROGRAMA DE TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA”

Antes de confirmar su participación en el estudio, es importante que entienda en qué consiste. Por favor, lea detenidamente este documento y haga todas las preguntas que le puedan surgir.

Objetivo del estudio: El estudio pretende evaluar el valor real del consumo de calorías que tiene un paciente en reposo mientras se encuentra ingresado en una Unidad de Trasplante de Médula Ósea, dado que en la actualidad se utilizan ecuaciones matemáticas para estimar su valor. Este dato es importante para adecuar el tratamiento nutricional que precisan estos pacientes.

Por otro lado evaluar la repercusión del tratamiento oncológico en la composición corporal, en el estado nutricional, en parámetros metabólicos y sobre la flora intestinal.

Participación voluntaria: Usted es completamente libre de elegir participar o no en el estudio, e incluso abandonarlo en el momento que usted desee. Su decisión no influirá en su atención médica.

Procedimiento: El investigador y su médico valorarán si usted es un candidato adecuado para el estudio. Una vez haya otorgado el consentimiento, se recogerán los datos acerca de su enfermedad y tratamientos.

Se le realizará los siguientes estudios

1. Previo al ingreso usted procederá a registrar la ingesta de 1 día en el material dado y según las instrucciones pertinentes. Procederá a recoger la muestra de heces en las siguientes deposiciones que realice a partir de las 24 horas de la recogida de esa ingesta dietética. Esta muestra se deberá congelar a $< 0^{\circ}\text{C}$ antes de las 3 primeras horas tras la deposición y permanecerán congeladas hasta su entrega en el hospital el día de ingreso.
2. Previo al ingreso y a los 15 días del alta hospitalaria se le realizará una prueba de imagen (DEXA) que aporta información sobre la composición corporal.
3. A su ingreso, dos veces durante el ingreso, al alta y 15 días después del alta hospitalaria se le realizará un estudio consistente en:
 - Registro de peso y talla y perímetro brazo
 - Analítica sanguínea.
 - Analítica de sangre capilar.
 - Recogida de una muestra de heces
 - Calorimetría indirecta: mide el gasto calórico en reposo

Riesgos e inconvenientes: Su participación no conllevará la realización de exploraciones invasivas, distintas a las habituales para su tratamiento y control. La calorimetría indirecta es una prueba no invasiva que mide los gases espirados e inspirados en reposo durante 20 minutos y el DEXA es una prueba de imagen similar a las utilizadas para medir la densitometría ósea con una radiación de 0.001 milisievert (mSv), mucho menor una radiografía de tórax con 3mSv. Se realiza tumbado en una camilla en reposo durante 7-15 minutos.

Posibles beneficios del estudio: Se obtendrá información para optimizar el aporte nutricional tanto por vía digestiva como por vía intravenosa con el objetivo de disminuir el riesgo de

desnutrición asociado, disminuir las complicaciones y plantear futuras mejoras en la nutrición intravenosa.

Además, se obtendrá información para valorar, en un futuro, el aporte de probióticos o modificación de los antibióticos existentes, con el fin mantener una flora intestinal favorable respecto al sistema inmune y metabólico del paciente.

Confidencialidad: El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo con lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al investigador principal del estudio. Sus datos serán tratados con absoluta confidencialidad, de manera que será imposible asociarle a usted con los resultados del estudio. Solamente el investigador principal del estudio tendrá acceso a sus datos personales. Su nombre e iniciales no aparecerán en ningún documento del estudio, siendo sustituidos por un código. El código que figure en el documento será guardado por el investigador principal, para evitar que terceras personas tengan acceso a los datos. Sus datos no serán accesibles para otras personas que participen en la investigación.

El equipo investigador le agradece su inestimable colaboración

Unidad de Nutrición Clínica y
Dietética



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

Consentimiento Informado

Estudio: ***“EVOLUCIÓN DEL GASTO ENERGÉTICO Y NIVELES DE AMINOÁCIDOS Y DE ACILCARNITINAS EN PACIENTES EN PROGRAMA DE TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA”***

Promotor: Unidad de Nutrición Clínica y Dietética

Yo,.....

(Nombre y Apellidos del paciente)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el equipo investigador y comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando lo desee.

2º Sin tener que dar ninguna explicación al respecto

3º Sin que en ningún caso la retirada del estudio repercuta en mis cuidados médicos

De igual modo, declaro haber sido informado de las medidas que serán adoptadas, en aras de garantizar la confidencialidad y disociación de cuanta información sobre mi persona pudiere

recogerse durante el desarrollo del estudio, así como la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición a través de una petición formal realizada ante el responsable del estudio.

Presto libremente mi consentimiento para participar en el estudio a fecha ___/___/_____

Firma del paciente

Firma del Investigador

DNI _____

ANEXO 3. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS-1

Hoja 1.	DATOS Preingreso (D-7)
Código	
NHC	
SEXO	
EDAD	
DIABETES(1/2)	
HTA	
DISLIPEMIA	
ENF. ONCOLÓGICA PREVIA	
CX PREVIAS	
OTROS AP	
TTO ONCO PREVIOS	
TTO ACTUALES	
ANALISIS SANGRE (hoja)	
REGISTRO DIETÉTICO (hoja)	
HECES	
PESO	
TALLA	
IMC	
CALORIMETRÍA INDIRECTA	
MUESTRA CAPILAR	
DEXA	

ANEXO 4. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS-2

Hoja 2	D+7	D+14	ALTA	POST-INGRESO
Código				
COMPLICACIONES				
TRATAMIENTO ACTUAL (hoja)				
ANALISIS SANGRE(hoja)				
REGISTRO DIETÉTICO (hoja)				
HECES				
CALORIMETRÍA INDIRECTA				
MUESTRA CAPILAR				
PESO				
TALLA				
IMC				
DEXA				

ANEXO 5. TABLA DE RECOGIDA DE DETERMINACIONES ANALÍTICAS

Determinacion analítica	PREVIO	D+7	D+14	ALTA	POST-INGRESO
Hb (g/dl) 12-16					
VCM (fL) 80-98					
CHCM (g/dl) 32-26					
INR 0,8-1,2					
Fibrinógeno (mg/dl) 200-400					
Glucosa (mg/dl) 74-110					
Urea (mg/dl) 5-31					
Creatinina (mg/dl) 0,5-0,9					
Triglicéridos(mg/dl) 50-150					
CHO-total (mg/dl) <200					
CHO-HDL (mg/dl) 40-60					
CHO-LDL (mg/dl) <130					
Calcio (mg/dl) 8,3-10,2					
Fósforo (mg/dl) 2,5-4,5					
Magnesio (mg/dl) 1,6-2,5					
Albúmina (g/dl) 3,5-5					
TSH (mUI/l) 0,35-4,94					
T4 l					

ANEXO 6. INFORMACIÓN APORTADA A LOS PACIENTES SOBRE DETALLES DE LAS PRUEBAS QUE SE REALIZARON DURANTE EL ESTUDIO

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética



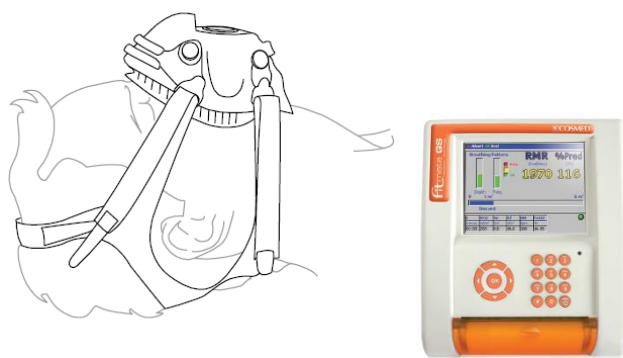
Instrucciones para el paciente

ANALÍTICA SANGUÍNEA

Precisa 10-12h de ayuno. Puede beber agua si lo precisa.

CALORIMETRÍA INDIRECTA

La calorimetría indirecta es un procedimiento que permite conocer el gasto energético del organismo, es decir, las calorías que el cuerpo está utilizando durante el tiempo del estudio. Habitualmente se realiza en situación de reposo. Para su realización el paciente estará en ayunas 10-12h y evitando actividades que conlleven algún esfuerzo en ese periodo.



Se trata de una prueba que no resulta dolorosa. Es conveniente que elija ropa cómoda. El paciente permanece tumbado y relajado en una camilla durante un periodo de unos 15-20 minutos. Se coloca una mascarilla ajustada que está conectada al calorímetro (véase la figura) y se respira con normalidad.

DXA

Esta técnica de medición de composición corporal nos proporcionará datos exactos sobre tejidos blandos y composición, midiendo entre otras cosas la densidad mineral ósea (DMO), la masa magra, la grasa de tejido y el porcentaje de grasa. La tecnología DXA utiliza dosis de radiación mínimas para realizar mediciones. La prueba se realiza en 7-14 minutos en los que usted deberá permanecer tumbado (Ver figura).



Para su correcta realización usted no podrá portar:

- Ningún objeto metálico (joyas, relojes...)
- Si tiene algún tipo de prótesis metálica ó esta embarazada, por favor comuníquese al personal que le realice la prueba.
- Podrá llevar su propia ropa, siempre que esta no tenga objetos metálicos (cremalleras, corchetes, botones metálicos..)
- Se le facilitará una bata en caso necesario.

REGISTRO DE LA INGESTA DURANTE 24 HORAS

Se aporta material para su recogida

INTRUCCIONES PARA LA RECOGIDA DE HECES

La muestra se recogerá al día siguiente del registro de la ingesta, cumpliendo las indicaciones:

- 1- Hacer la deposición en un orinal seco y limpio. Las heces no deben mezclarse con orina ni agua.
- 2- Para recoger las heces del orinal:
 - a. Colóquese los guantes que le hemos proporcionado.
 - b. Desenrosque los tapones de los envases.
 - c. Recoja con la espátula una cantidad de heces (como el tamaño de una nuez) en cada envase.
 - d. Tapar cuidadosamente el envase.
- 3- Conservación de las muestras: debe proceder a su congelación de forma inmediata tras la deposición (en su congelador habitual, no sirve nevera) y mantener en él hasta el día de su entrega al hospital.

- 4- Traslado de la muestra: ambos envases deben ser entregados en el hospital al personal indicado y transportados en una nevera isotérmica para que no se produzca descongelación durante su traslado.

ANÁLISIS DE SANGRE CAPILAR

Mediante esta prueba se analizarán aminoácidos y acilcarnitinas.

Para la realización de esta prueba el investigador procederá a realizarle un pequeño pinchazo en la yema del dedo, de manera que obtengamos unas gotas de sangre.

ANEXO 7. INFORMACION APORTADA A LOS PACIENTES PARA UNA CORRECTA RECOGIDA DE MUESTRA DE HECES

Unidad de Nutrición
Clínica y Dietética



Instrucciones para el paciente para la recogida de heces

Técnica de obtención:

- 1- Lávese bien las manos con agua tibia y jabón antes de abrir el frasco
- 2- Abra el frasco desenroscando la tapa roja
- 3- Recoger heces en una palangana o cubo y coger una muestra con la espátula (que se incluye en el material aportado) e introducirla en el bote estéril hasta la mitad del recipiente aproximadamente. Es importante recordar que no conviene que las heces se mezclen con agua u orina.
- 4- Cierre el bote enroscando de nuevo la tapa
- 5- Guarde el aislante en el congelador inmediatamente después de su recogida hasta su transporte a la Unidad de Nutrición
- 6- Transporte la muestra dentro del recipiente aislante térmico al lugar donde se le indique.

ANEXO 8. INFORMACIÓN APORTADA A LOS PACIENTES PARA LA CORRECTA RECOGIDA DE UN REGISTRO DIETÉTICO DE 24 HORAS



INSTRUCCIONES PARA REALIZAR EL REGISTRO DIETÉTICO

Por favor, antes de comenzar, lea las siguientes observaciones que le ayudarán a optimizar la recogida de los datos.

- En este cuestionario deberá ir anotando **TODOS LOS ALIMENTOS Y BEBIDAS CONSUMIDOS** durante 24 horas. Trate de no cambiar el régimen habitual de comidas.
- Para evitar que se olvide alguno de los alimentos, conviene anotarlos inmediatamente después de comerlos.
- Recuerde anotar todos los ingredientes de cada receta.
- También deberá anotar todas las comidas realizadas fuera de casa.
- El cuestionario consta una hoja para cada día.
- Deberá describir con detalle todos los ingredientes y cantidades (pesando los alimentos en crudo o mediante medidas caseras: cucharada sopera, de postre, vaso de agua, vino, plato hondo,.....). Trate de estimar el aceite en cucharadas soperas o de postre.
- Indique si el peso del alimento se refiere al alimento crudo o cocinado, con o sin desperdicios (tejido graso no comestible, huesos..)
- Cada hoja deberá estar identificada con la fecha y el día de la semana.
- En la parte posterior de la hoja, anote las recetas de los platos muy elaborados.
- No olvide anotar: azúcar, pan, aceite, tapas, refrescos, bebidas alcohólicas, dulces, chocolate, frutos secos, patatas fritas,...
- Es importante mencionar la calidad y tipo del alimento: tipo de leche, aceites, carnes, pescados, pan, mantequilla o margarina, etc.
- Siempre que sepa el nombre comercial del producto, anótelo.

- Anote si se trata de un alimento precocinado o listo para comer.
- Anote todas las dudas que le hayan surgido al rellenar el cuestionario.
- Anote la cantidad de sal

Ejemplo:

Primer día	1/12/15 Domingo
DESAYUNO	1Café con leche (1 taza de unos 200ml con leche desnatada PASCUAL) 1 tostada de pan blanco (marca BIMBO con corteza) con aceite de oliva virgen extra COIPESOL (1 cucharada de café) con un tomate rallado (pequeño sin piel) 1 zumo de naranja (vaso de 250 ml marca (ZUMOSOL con pulpa sin azúcar añadido)
MEDIAMAÑANA	1 manzana Golden (tamaño de una pelota de tenis)
COMIDA	<u>Primer plato:</u> Ensalada mixta (Ingredientes: 5 hojas de lechuga iceberg + 1 tomate raff + 1 zanahoria mediana + 1 lata de atún CALVO en aceite de oliva virgen extra) 1 cucharada sopera de aceite(el mismo que en el desayuno), ½ cucharada sopera de vinagre + sal (1 pellizco pequeño) <u>Segundo plato:</u> Filete de ternera sin grasa (tamaño: la palma de la mano, grosor: 1 dedo) a la plancha usando el aceite anterior (1 cucharada sopera) + sal (1 pellizco pequeño) <u>PAN:</u> blanco de barra (40 gramos o 4 dedos) <u>Bebida :</u> Agua mineral SOLAN de CABRAS: 1 vasos de 250 ml <u>Postre:</u> yogurt de marca ACTIVIA desnatado sabor soja.
1er día Fecha y Día de la semana	
DESAYUNO	
MEDIAMAÑANA	
COMIDA	
MERIENDA	
CENA	
OTROS	

ANEXO 9. RECOMENDACIONES DIETÉTICAS PARA LOS PACIENTES RECEPTORES DE TPH.

Recomendaciones para la alimentación oral

NUTRICIÓN ORAL

1. Dieta basal: Todos los alimentos sin ningún tipo de restricción tanto en comida como en cena y postre. Salvo que precisen restricciones recomendadas para una patología específica como la diabetes, enfermedad renal, diarrea o enfermedad hepática
2. Nutrición oral en caso de mucositis: Alimentos blandos o triturados. No se aportarán alimentos ácidos ni cítricos ni picantes ni irritantes.
3. Dieta baja carga bacteriana: Durante el TPH y recomendado hasta 30 días post-TPH. Podrán consumir todo tipo de alimentos, excepto los que no estén cocinados (alimentos crudos o de difícil lavado: verduras crudas, carnes/pescado/huevos no cocinados adecuadamente, frutas o verduras de difícil lavado). Sólo podrán tomar fruta con cáscara fuerte (naranja, mandarina, plátano) o fruta en compota. Se evitarán alimentos que proporcionen elevado número de unidades bacterianas como los yogures o alimentos no pasteurizados.

CONSIDERACIONES A TENER EN CUENTA EN LAS DIETAS ORALES

1. Durante el ingreso no se recomienda ingerir alimentos extrahospitalarios.
2. Se utilizarán envases herméticos individuales para ciertos productos alimentarios como:
 - Sobres de café.
 - Mermelada de ración individual y sellada herméticamente.
 - Mantequilla en porción individual y sellada herméticamente.
 - Derivados lácteos.

- Compota de fruta.
- Sobres de azúcar.
- Pan envasado.
- Botella de agua.

ANEXO 10. CARACTERÍSTICAS DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL UTILIZADA EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO SEGÚN EL PROTOCOLO DE NUTRICION DE NUESTRO CENTRO DURANTE EL INGRESO EN UNA UNIDAD DE TPH.

PREPARACIÓN DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

Aquellos pacientes que cumplan criterios de indicación para un tratamiento nutricional y siempre que no sea posible la nutrición por vía enteral, se realizará tratamiento nutricional por vía parenteral.

Serán los médicos de la Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, quienes avisarán a la Unidad de Nutrición para valoración nutricional cuando los pacientes lo requieran

Se iniciará una nutrición parenteral cuando el paciente cumpla criterios de indicación de la misma y se encuentre hemodinámicamente estable con un acceso venoso central disponible.

Se realizará con la siguiente formulación, basándose en las recomendaciones de las guías de nutrición de nutrición parenteral y de paciente con cáncer de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo:

1. Calorías: Se iniciará a 25kcal/kg de peso ajustado/día. En caso de infección, enfermedad venooclusiva, enfermedad injerto contra huésped, etc., los aportes se podrán incrementar a 30-35 kcal/kg de peso ideal/día
2. Proteínas: 1,5 g/kg de peso ajustado/día.
 - a) Se aportarán aminoácidos estándar. Las pérdidas de nitrógeno están aumentadas en estos enfermos por las altas dosis de quimioterapia, infección, fiebre, etc.
 - b) Se ajustará el aporte dependiendo de la función renal y hepática.
 - c) Glutamina (Gln): Al menos 1 amp. De 20 g de dipeptiven (alanil-glutamina) equivalente a 13,4 g de Gln/día durante la primera semana, salvo enfermedad renal

o hepática. La utilización de Gln en pacientes receptores de TMO ha demostrado en algunos ensayos clínicos que mejora el balance nitrogenado, la incidencia de infecciones y disminuye la estancia hospitalaria.

3. Hidratos de carbono: Es frecuente la intolerancia a los carbohidratos por la terapia con corticoides, el stress, etc.
 - a) Se disminuirá el aporte energético proveniente de la glucosa al 50-60% del total de calorías, pudiéndose incrementarse el aporte proveniente de los lípidos.
 - b) El aporte se realiza mediante el aporte de dextrosa.
4. Lípidos:
 - a) Se recomienda que aporte < 30% del total de calorías.
 - b) El aporte se realiza mediante una mezcla de lípidos enriquecidos en ácidos grasos W3: mezcla de MCT/LCT/W3.
 - c) Se ajustará en función de los niveles de transaminasas y triglicéridos de los pacientes.
 - d) En general, la relación de HC/grasas será 60/30 de las calorías no proteicas.
5. Vitaminas: Las dosis no han sido evaluadas en concreto para los pacientes con trasplante de médula ósea. Se administrarán 5ml de vitaminas liposolubles e hidrosolubles (Cernevit®) salvo afectación hepática que se administrarán 10ml de vitaminas hidrosolubles (Soluvit®)
6. Minerales: No hay recomendaciones específicas para los pacientes con trasplante de médula, pero hay que tener en cuenta:
 - a) Sodio: Aporte según peso y función renal
 - b) Potasio: Aporte según peso y función renal. En estos pacientes es frecuente hipocalemia secundaria al tratamiento con diuréticos, corticoides, insuficiencia renal, ciclosporina, etc.
 - c) Fósforo: Recomendable de inicio: mínimo 15 mEq/día.
 - d) Calcio: Recomendable de inicio: mínimo 15 mEq/día
 - e) Magnesio: Recomendable iniciar el aporte con 30 mEq/día. Es frecuente el déficit de magnesio secundario a tratamiento como anfotericina B, diuréticos, antibióticos aminoglucósidos y 5-Fluoracilo y Cisplatino.

- f) Zinc: Recomendable iniciar aporte con 12mg. Puede existir déficit en pacientes con diarrea o por antibióticos.
7. Oligoelementos: Se administrará de inicio 10 ml de (Addamel®). Se ajustará la dosis si aparece colestasis con bilirrubinas > 4.
8. Fluidos: En general, el volumen de la NPT se calculará con la fórmula (30 ml/ Kg de peso/día) y se ajustará según los datos de hidratación del paciente y el aporte de líquidos recibido por otras vías (enteral o parenteral) y/o las pérdidas. Aportará como mínimo de 1.000ml, teniendo en cuenta la posible disfunción cardiaca, renal o hepática en el paciente postrasplante. Se vigilará de forma diaria el peso del paciente durante el ingreso.

CONSIDERACIONES ESPECIALES DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL.

- En caso de presentarse como complicación la enfermedad venooclusiva, el aporte de proteínas se disminuirá a 0,8-1,0 g/kg de peso ajustado/día, al igual que se disminuirá el aporte de agua y sodio.
- Se procederá de igual forma si se altera la función renal, ajustando el aporte proteico según el aclaramiento de creatinina.
- En caso de presentarse una enfermedad injerto contra el huésped, el aporte de proteínas se recomienda que se aumente 1,5-2,0-2,5 g/kg de peso ajustado/día.

DURACIÓN DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

- Será variable dependiendo de cada paciente. En su mayoría se realizará perfusión en 16 horas, respetando el tiempo de administración de quimioterápicos en caso necesario, para que no se realice de forma concomitante.
- Se valorará suspender la nutrición parenteral cuando el paciente alcance el 60% de los requerimientos nutricionales por vía enteral.

ANEXO 11. COMPOSICIÓN DE LAS DIFERENTES SOLUCIONES DE AMINÓACIDOS UTILIZADOS EN LA FORMULACIÓN DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL EN NUESTRO CENTRO.

COMPOSICIÓN DE LAS SOLUCIONES DE AMINOÁCIDOS

Composición de las diferentes soluciones de aminoácidos utilizadas en nuestro centro en paciente receptores de TPH.

	Aminoven® 15%	Aminoplasmal® 10%	Aminoplasmal PO® 12.5%	Dipeptiven® 200mg/ml
AAE/ AA totales	38.2	51.7	48	
(%)				
Total de nitrógeno	13	8	19	
(gr) en 500 ml				
Alanina/Glutamina				82,0/134,6
(mg/ml)				

Las diferentes combinaciones de las soluciones de aminoácidos que se utilizan en nuestro centro según el objetivo de aporte de nitrógeno:

Preparaciones comerciales de aminoácidos que se utilizan en nuestro centro.

Soluciones de aminoácidos	Gramos de nitrógeno
Aminoplasmal® 10% 500 ml	8
Aminoplasmal® PO 12.5% 500 ml	10
Aminoven® 15% 500 ml	12.8
Aminoplasmal® 10% 1000 ml	16
Aminoplasmal PO® 12.5% 500 ml + Aminoplasmal® 10% 500 ml	18
Aminoplasmal® PO 12.5% 1000 ml	20

ANEXO 12. DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Hospital General Universitario
Gregorio Marañón
SaludMadrid

Comunidad de Madrid



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Fernando Díaz otero, Secretario del COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio observacional No-EPA:

TÍTULO: "Evolución del gasto energético y de los niveles en sangre de aminoácidos y acilcarnitinas en pacientes en programa de trasplante de precursores Hematopoyéticos"

Protocolo sin versionar. Hoja de Información al paciente y Consentimiento Informado sin versionar.

Promotor: Investigador

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIC actuando como comité evaluador, emite dictamen favorable y acepta que dicho estudio sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

Dra. Marta Motilla de la Cámara / Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Y HACE CONSTAR QUE:

⁰ En la reunión celebrada el día 26 de octubre de 2015, acta 11/2015 se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.



2^o En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 223/2004 y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid- para que la decisión del citado CEIC sea válida.

3^o El CEIC-AI, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95) 4^o La composición actual del CEIC-AI es la siguiente:

- D. FELIPE ATIENZA FERNÁNDEZ (Cardiología - Presidente)
- D. ANDRÉS JESÚS MUÑOZ MARTÍN (Oncología Médica - Vicepresidente)
- D. FERNANDO DÍAZ OTERO (Neurología - Secretario)
- D. JUAN ANTONIO ANDUEZA LILLO (Medicina Interna)
- D^a. MARÍA LUISA BAEZA OCHOA DE OCÁRIZ (Alergología)
- D^a. DOROTEA BLANCO BRAVO (Pediatria)
- IY MARÍA DEL CARMEN DE LA CRUZ ARGUEDAS (Unidad de Apoyo a la Investigación)
- D. RAFAEL CARRIÓN GALINDO (Oncología Médica)
- D. CARLOS MANUEL GONZÁLEZ FERNÁNDEZ (Reumatología)
- D. VICENTE DE LAS PEÑAS GIL (Psicología Clínica)
- D. EDUARDO FERNÁNDEZ-CRUZ PÉREZ (Inmunología)
- D^a. MARÍA DEL CARMEN HERAS ESCOBAR (Enfermería) D^a, LEONOR MARÍA LAREDO VELASCO (Farmacología Clínica)
- D. IGNACIO MARÍN JIMÉNEZ (Aparato Digestivo)
- D^a. CARMEN MATEO RUIZ (Farmacia Atención Primaria)
- D^a. MARÍA DE LOS ÁNGELES MUÑOZ FERNÁNDEZ (Inmunología)
- D^a. ANA MUR MUR (Farmacia Hospitalaria)
- D^a. MARÍA BEGOÑA QUINTANA VILLAMANDOS (Anestesiología y Reanimación)
- D. JOSÉ MIGUEL RIVAS BUENO (Licenciado en Derecho)

e firma en Madrid, a 16 de noviembre de 2015

Fdo.: Dr. Fernando Díaz Otero

350/15

C/ Dr. Esquerdo 46. Pabellón de Gobierno,
Planta baja, 28007 Madrid
Tel_ 91 566 7007 — Fax. 91 400 3156

ANEXO 13. PROPUESTA DE PROTOCOLO DE VALORACIÓN Y TRATAMIENTO NUTRICIONAL EN LOS PACIENTES RECEPTORES DE TPH.

Los pacientes receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos requieren un seguimiento nutricional protocolizado.

- Realización de un cribado de desnutrición de los pacientes candidatos a TPH desde el momento de inclusión en lista de TPH. El cribado nutricional se realizará mediante herramientas validadas como el *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) o *Mini Nutritional Assessment* (MNA) por su validación en paciente oncológico y su facilidad de manejo, u otras herramientas validadas como la Valoración Subjetiva Global (VSG).
- Ante un cribado positivo, el paciente será derivado a un profesional especializado en el manejo nutricional de este tipo de pacientes.
- A todos los pacientes con un cribado nutricional positivo previo al TPH, se les realizará una valoración nutricional completa, recogiendo datos relevantes de la historia clínica, estudio analítico y antropométrico. Siempre que sea posible se realizará un estudio de composición corporal validado.
- A todos los pacientes que lo precisen, tras la valoración nutricional, se les iniciará un tratamiento nutricional adecuado, siempre priorizando la vía enteral sobre la parenteral.
- Durante el ingreso se recomienda disponer de un especialista en nutrición para el manejo del tratamiento nutricional.
- Al ingreso, se realizará un nuevo cribado nutricional a todos los pacientes derivándose aquellos con un cribado positivo al especialista en nutrición para su valoración nutricional y/o inicio de un tratamiento nutricional y/o seguimiento.
- Durante el ingreso, se realizará una monitorización diaria del peso y del registro dietético a todos los pacientes hasta el momento del alta.
- El registro dietético se realizará de forma protocolizada y de fácil manejo tanto para los pacientes como para el personal sanitario. Deberá quedar debidamente reflejado en la historia clínica del paciente.
- Todos los pacientes que presenten pérdida de peso $\geq 5\%$ o una disminución de la ingesta clínicamente relevante, deberán ser valorados por los especialistas de nutrición.

- Se recomienda la medición del gasto energético en reposo mediante calorimetría indirecta en al menos una ocasión durante el ingreso, siempre que sea viable, previo al inicio de un tratamiento nutricional invasivo.
- Al alta hospitalaria se recomienda una monitorización del peso del paciente mínimo 1 vez/semana y vigilancia de la ingesta y de las complicaciones o síntomas asociados a riesgo nutricional, como son los síntomas gastrointestinales, la presencia de mucositis, diarrea, EICR, disminución de la actividad física, etc. Se derivará a los pacientes que considere indicado al especialista de nutrición.
- Se realizará un seguimiento nutricional tras el alta hospitalaria a todos los pacientes que presenten datos compatibles con desnutrición en el momento del alta hospitalaria.
- Se realizará un cribado de desnutrición de forma periódica a todos los pacientes que hayan recibido un TPH y se derivará al especialista de nutrición si presentan un cribado positivo.

