UNIVERSIDAD FINIS TERRAE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

# DIFERENCIAS ENTRE EL USO DE GLUTAMINA Y MIEL CHILENA EN EL TRATAMIENTO PROFILÁCTICO DE MUCOSITIS ORAL EN EL PACIENTE ADULTO CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

CONSTANZA ÁVILA GONZÁLEZ
JAVIERA FUENTES REYES

Tesis presentada a la Facultad de Medicina de la Universidad Finis Terrae, para optar al título de Licenciada en Nutrición y Dietética.

Profesor Guía: Adela Walter Araya

Santiago, Chile
2019

**ÍNDICE**

RESUMEN……..…3
INTRODUCCIÓN…….……..5

**CAPÍTULO 1: CÁNCER UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA**

1.1 Epidemiología del cáncer……..…6
1.2 Epidemiología del cáncer de cabeza y cuello……..……....7
1.3 Cáncer en la salud pública……..10

**CAPÍTULO 2: ETIOPATOGENIA DEL CÁNCER**

2.1 Fisiopatología del cáncer……12
2.2 Diagnóstico médico y determinación del estadio…….....15
2.3Alteración metabólica y efecto Warburg…….....16
2.4 Repercusión nutricional…….....18

**CAPÍTULO 3: TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS**

3.1 Quimioterapia…….....19
3.2 Radioterapia…….…….20
3.3 Terapia antineoplásica en el cáncer de cabeza y cuello……....22
3.4 Efectos colaterales de la terapia antineoplásica…….22
3.5 Escala de severidad de la mucositis …….23

**CAPÍTULO 4: TRATAMIENTO CONVENCIONAL PARA CURACIÓN DE ÚLCERAS PRODUCIDAS POR LA MUCOSITIS SECUNDARIA AL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO**

4.1 Alternativas convencionales para el tratamiento de la mucositis…….24
4.2 Generalidades de la Glutamina……..26
4.3 Suplementación con glutamina para el tratamiento de la mucositis……...27
4.4 Vías de administración y costo……..30

**CAPÍTULO 5: TRATAMIENTO ALTERNATIVO CON MIEL PARA LA CURACIÓN DE ÚLCERAS PRODUCIDAS POR LA MUCOSITIS SECUNDARIA AL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO**

5.1 Generalidades de la miel……..33

5.2 Propiedades de la miel para el tratamiento de heridas y mucositis……..35

5.3 Miel de Quillay Chilena y costos……....38

5.4 Efectos adversos……...40

**CAPÍTULO 6: METODOLOGÍA**

6.1 Hipótesis (H0-H1)……...43

6.2 Objetivo General……43

6.3 Objetivos específicos……....43

6.4 Diseño metodológico……..…..44

DISCUSIÓN……...57

CONCLUSIÓN……...58

BIBLIOGRAFÍA……..59

ANEXOS……68

## RESUMEN

El cáncer es considerado un problema de salud a nivel mundial y en Chile, se posiciona como la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares. A nivel mundial se estiman anualmente 600.000 nuevos diagnósticos de casos de cáncer de cabeza y cuello. A este tipo de cáncer se le asocia factores de riesgo como el consumo excesivo de alcohol y el tabaquismo.

Dentro de los efectos colaterales que genera la terapia antineoplásica, se encuentra la mucositis. Esta se caracteriza por generar inflamación y úlceras en la mucosa digestiva, comprometiendo el estado nutricional del paciente y su calidad de vida.

El tratamiento coadyuvante convencional para el tratamiento de la mucositis es el uso de la glutamina, aminoácido condicionalmente esencial en situaciones como el cáncer, ya que es la principal fuente de energía para el enterocito, permitiendo la regeneración del epitelio. Sin embargo, se han realizado estudios extranjeros que demuestran que el uso de distintos tipos de miel ayuda a la cicatrización de las úlceras producidas por la mucositis por sus propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias.

Es por esto que mediante un ensayo clínico aleatorizado y comparativo, buscamos encontrar si es que existen diferencias entre el uso de glutamina y el uso de la miel para el tratamiento profiláctico de la mucositis oral secundaria al tratamiento oncológico, y de esta forma entregar a los pacientes una alternativa económica y de fácil adquisición para mejorar su calidad de vida y disminuir su estadía intrahospitalaria.



**Palabras claves: cáncer, cáncer de cabeza y cuello, mucositis, glutamina, miel.**

## ABSTRACT

Cancer is a global health problem and is positioned as the second cause of death after cardiovascular diseases. Worldwide, 600,000 new diagnoses of head and neck cancer cases are estimated. This type of cancer is associated with risk factors such as excessive alcohol consumption and smoking.

Among the side effects that generate antineoplastic therapy, is mucositis. This has become the patient's nutritional status and quality of life.

The conventional adjuvant treatment for mucosal treatment is the use of glutamine. Amino acid conditionally essential in situations such as cancer, since it is the main source of energy for the enterocyte, for the regeneration of the epithelium. However, foreign studies have been conducted that show the use of different types of aid with the help of the healing of ulcers produced by mucus due to its antimicrobial and anti-inflammatory properties.

It is therefore through a randomized, observational and comparative clinical trial, we seek, or find differences in the use of glutamine and the use of honey for the prophylactic treatment of oral mucositis secondary to oncological treatment, and thus. patients an inexpensive and easy to acquire alternative to improve their quality of life and reduce their inpatient stay.



**Keywords: cancer, head and neck cancer, mucositis, glutamine, honey.**

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello se encuentran en el sexto lugar dentro de los cánceres más frecuentes a nivel mundial. El cáncer se caracteriza por una proliferación descontrolada de células anormales. El tratamiento para esta patología es la terapia antineoplásica, la cual puede ser quimioterapia, radioterapia o el uso combinado de ambas. Dentro los efectos secundarios que genera este tratamiento, el más frecuente es la mucositis. Esta se caracteriza por generar ulceraciones en la mucosa del tracto gastrointestinal que va desde la boca al ano.

La mucositis en los pacientes genera dolor, provocando que su alimentación sea limitada. Además, se asocia a mayor riesgo de infecciones en los pacientes que tienen debilitado de forma grave su sistema inmune, poniendo en riesgo la vida del paciente. Existe alternativas para el tratamiento de la mucositis, una de ellas es la suplementación con glutamina. Este es un aminoácido condicionalmente esencial en los pacientes con cáncer, y su suplementación ha demostrado que genera efectos benéficos como mejorar las úlceras de la mucosa generadas por la terapia antineoplásica, acorta los días de hospitalización y mejora el sistema inmune. Sin embargo, existen estudios donde se mencionan otras alternativas como la miel, en donde se mencionan sus beneficios para la curación de heridas en pacientes quemados, demostrando que disminuye el tiempo de cicatrización.

En base a estos resultados favorables, se han hecho estudios extranjeros donde se utilizan distintos tipos de mieles extranjeras para tratar la mucositis secundaria a la terapia antineoplásica, en donde se ha podido ver que disminuye la severidad de la mucositis oral y ayuda a la cicatrización de úlceras.

Actualmente, no existen estudios realizados en Chile con mieles chilenas. Es por esto que nuestra propuesta de investigación va orientada en ver si las mieles chilenas, principalmente la de quillay, genera un efecto en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello con mucositis oral, ya que, a diferencia de la utilización de la suplementación con glutamina, esta sería una alternativa

económica que podría beneficiar al paciente, tanto económicamente como en la mejora de la calidad de vida.

## CAPÍTULO 1: CÁNCER UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

### 1.1 Epidemiología del cáncer

En Chile, el cáncer se posiciona como la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares, generando más de 24.000 fallecidos en el año 2013, correspondiendo a casi el 26% del total de muertes en el país (1).
A nivel nacional, la población ha envejecido de forma acelerada. Según el último censo del año 2017, las personas de 65 años o más llega a ser de un 11,4%, correspondiendo a un poco más de 2 millones de habitantes (2). Estos datos son relevantes, ya que el aumento de las muertes causadas por el cáncer, se asocian al envejecimiento, sobre todo después de los 59 años, siendo mucho mayor en el sexo masculino. En hombres, el cáncer de estómago es la primera causa de muerte, seguido por el cáncer de próstata. En cuanto a las mujeres, el cáncer de mama se lleva el primer lugar, seguido del cáncer de estómago, como se puede observar en la tabla 1 (1).

**Tabla 1.** Mortalidad ajustada por edad por cánceres seleccionados en Chile y comparación de AVISA en Chile y el mundo, 2013 (1).

| Localización del cáncer | Mortalidad ajustada Chile 2013 (tasa por 100.000 habitantes) | Avisa 2013 (tasa por 100.000 habitantes) Chile | Mundo |
|---|---|---|---|
| Total | 107,0 | 3.132,5 | 2.750,8 |
| Estómago | 14,0 | 427,6 | 249,9 |
| Mama | 6,3 | 223,0 | 185,1 |
| Próstata | 17,2 | 180,8 | 66,6 |

Por otro lado, se ha evidenciado que aspectos como la clase social y la etnia tienen un gran impacto en la incidencia, tratamiento y mortalidad del cáncer, y esto se debe a diversos factores, como el nivel socioeconómico. Los pacientes con menores recursos son los que tienen mayores barreras en acceder y verse beneficiados por centros que tienen un alto nivel de atención en cáncer. Además, según estudios, se ha visto que independiente del sexo, las poblaciones con menores recursos presentan una mayor mortalidad de cáncer, en comparación con pacientes que tienen una mejor situación socioeconómica. Sin embargo, esta diferencia ha ido disminuyendo a través del tiempo, ya que se han incorporado algunos tipos de cáncer en el régimen de Garantías Explícitas en Salud (GES), permitiendo que la población con nivel socioeconómico bajo tenga un mayor acceso a tratamientos de forma oportuna. Esto es de relevancia, porque la sobrevida de los pacientes que carecen de un diagnóstico y tratamiento, oportuno tiende a ser menor (1).

### 1.2 Epidemiología del cáncer de cabeza y cuello

La incidencia llega a unos 600.000 casos anuales a nivel mundial, posicionándose como el sexto cáncer más frecuente (3).

El cáncer de cabeza y cuello es 3 veces mayor en el sexo masculino, preferentemente sobre los 50 años, que en el sexo femenino. El estadio tumoral, determina el pronóstico del paciente, ya que existen datos de Estados Unidos, donde la tasa de sobrevida en tumores localizados es de 83% en un periodo de 5 años, si hay presencia de compromiso a nivel regional la sobrevida llega a un 61%, mientras que el compromiso lejano llega a un 37%. No obstante, en el instante del diagnóstico solo el 32% está en estadio localizado, el 47% se encuentra con compromiso regional y sólo el 15% con compromiso lejano (3).

Dentro de los principales factores de riesgos que se le asocian a este tipo de cáncer, es el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol, potenciando su efecto al ser combinados (4). Sin embargo, actualmente se está observando una transición epidemiológica de cáncer de cabeza y cuello causada por la infección del virus de papiloma humano, esta mayor incidencia se ve en

pacientes jóvenes de sexo masculino, los cuales son diagnosticados en etapas más tempranas, teniendo un mejor pronóstico (5).

Al observar los factores de riesgo, según la última ENS 2016-2017 la población fumadora ha ido disminuyendo (33,3%) en comparación a la ENS del año 2009-2010 (39,8%), reflejándose notoriamente en el rango de edad entre los 20-29 años (de 60,5% a 41,1%), mientras que la población de mayor riesgo para padecer cáncer de cabeza cuello (50-64 años) va de 33,1% a un 30,7% y la población mayor de 65 años ha aumentado de un 12,3% a un 12,8%. Por otro lado, la población que consume alcohol de forma riesgosa es de un 11,7% a nivel nacional, esto ha disminuido en un 1% en comparación a la ENS del año 2009-2010 (12,7%). Si bien las cifras nos muestran que el cigarrillo ha ido disminuyendo, la población de mayor riesgo (sobre los 50 años) sigue teniendo altas cifras, mientras que el consumo de alcohol no se ven diferencias significativas. Se debe tener en cuenta que son factores de riesgo modificables (cigarrillo y alcohol) y que son necesarias las medidas de promoción para prevenir la aparición de este tipo de cáncer (6).

En Chile, este cáncer se clasifica en: “cavidad oral, faringe (orofaringe, nasofaringe e hipofaringe), laringe (glótica, supraglótica e infraglótica), glándulas salivales, fosas nasales y senos paranasales. Se ubica 40% en labio, cavidad oral y orofaringe, 25% en laringe, 15% en nasofaringe e hipofaringe y 20% en otros sitios anatómicos, como las glándulas salivales” (7).

Las posibles regiones afectadas por el cáncer de cabeza y cuello se pueden apreciar en la figura 1.

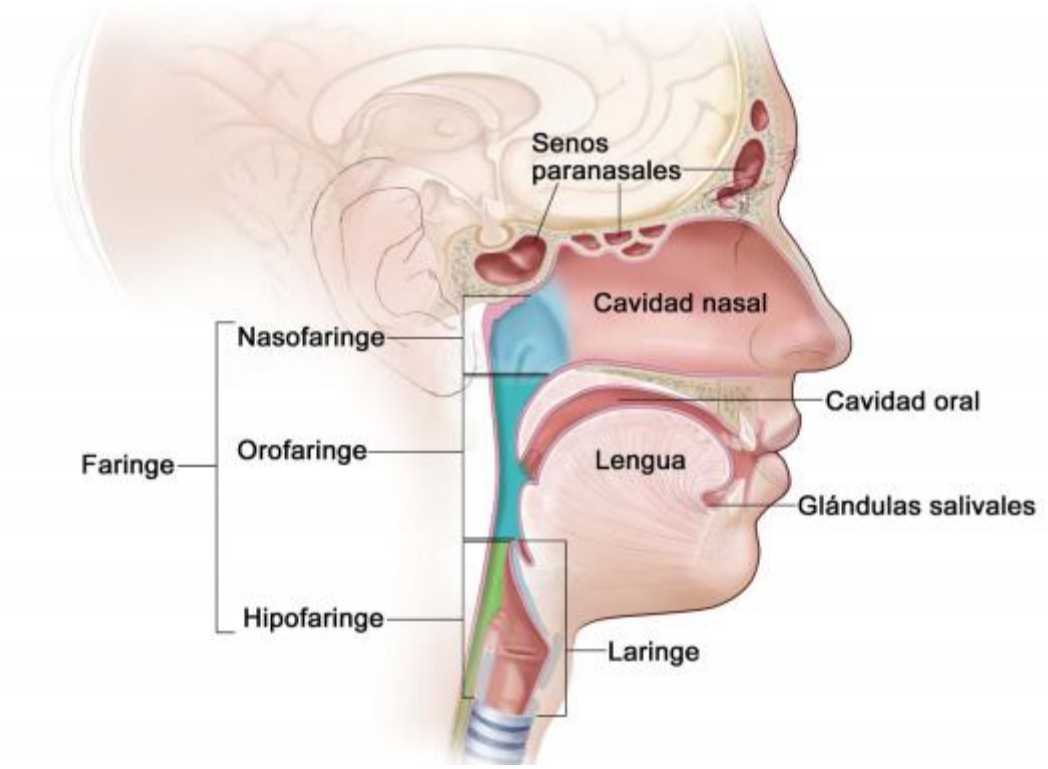


**Figura 1.** Regiones en el cáncer de cabeza y cuello (7).

"Las cifras aportadas por los registros poblacionales de cáncer, conformados por las regiones de Antofagasta, Valdivia y Biobío, para el periodo 2003 – 2007, muestran que la incidencia estimada de cáncer oral y faringe fue de 3.2 casos nuevos por 100.000 hombres y de 1.2 casos nuevos por 100.000 mujeres" (8).

Cabe destacar, que a nivel latinoamericano y a nivel nacional no se han realizado suficientes estudios epidemiológicos sobre el cáncer de cabeza y cuello, pero gracias a un estudio realizado por Riera & Martínez en el año 2005, se pudo conocer la morbimortalidad causada por el cáncer oral y orofaríngeo. Ésta corresponde al 1% del total de muertes causadas por el cáncer y que la neoplasia más prevalente (cerca del 90% de los casos) corresponde al carcinoma de células escamosas (9).

### 1.3 Cáncer en la salud pública

En Chile, gracias a la creación del GES (Garantías Explícitas en Salud) se han ido disminuyendo las diferencias dadas principalmente por el nivel socioeconómico, esto quiere decir que, independientemente de la capacidad de pago o seguro de salud en la cual esté asociado, nivel socioeconómico o región

geográfica, serán asegurados con prestaciones estandarizadas, permitiendo el acceso, oportunidad, protección financiera y calidad del prestador. El GES, hoy en día incluye 80 patologías garantizadas, 15 de ellas están relacionadas con el cáncer, como por ejemplo, el cáncer de estómago, de mama, próstata, colorrectal, cervicouterino, entre otras (10). Sin embargo, no se puede encontrar que el GES abarque y cubra el cáncer de cabeza y cuello, por lo que es necesario encontrar alternativas accesibles para las complicaciones secundarias que genera el tratamiento antineoplásico, como la mucositis.

Según un informe publicado por las ISAPRES en el año 2017, hace mención sobre la dificultad que existe a la hora de recopilar datos sobre el número de pacientes con cáncer en Chile, ya que existen solo tres registros de cáncer ubicados en la región de Los Ríos, Antofagasta y Biobío. Los cuales solo abarcan al 7% de la población. Con la información obtenida de estas tres regiones, se hace una proyección a nivel nacional y se construyen los registros poblacionales de cáncer en nuestro país, los cuales no son datos representativos para nuestra población de estudio. Hay que destacar que según las proyecciones y estimaciones realizadas por el MINSAL, el cáncer será en el año 2020 la primera causa de muerte en nuestro país, desplazando a las enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, es relevante que se actualicen los datos epidemiológicos de esta enfermedad y que se creen nuevos registros poblacionales sobre esta patología, ya que sin estos datos no se pueden realizar investigaciones ni políticas públicas integrales que beneficien a esta población. Esta escasa base de datos genera que los recursos no se distribuyan de forma equitativa y eficiente, ya que no se conoce el tipo de cáncer, localización ni al número de pacientes que afecta actualmente (11).

Cabe destacar que el GES no cubre todos los tipos de cáncer, pero existen instituciones sin fines de lucro como el Instituto Nacional del Cáncer (INC), la Corporación Nacional del Cáncer (CONAC) y la Fundación Arturo López Pérez (FALP) que se encargan de otorgar tratamientos y medicamentos a un menor costo para los pacientes, siempre y cuando cumplan con los requisitos de ingreso de cada institución.

La Fundación Arturo López Pérez (FALP) es una institución sin fines de lucro que se dedica al diagnóstico y tratamiento de los pacientes con cáncer. Además, cuenta con un área de investigación y docencia. Esta institución cuenta con el convenio oncológico fondo solidario y el área de donaciones y beneficencia. En el primero, se debe realizar todos los meses un aporte de bajo costo con el fin de financiar el tratamiento de los pacientes que pertenecen a este convenio. El segundo, cubre el tratamiento de los pacientes que son más vulnerables económicamente y realiza programas para la detección del cáncer en estadios tempranos en áreas vulnerables de nuestro país (12).

Para poder optar al convenio oncológico FALP los pacientes deben averiguar si las empresas en donde trabajan (públicas y privadas) están afiliadas a esta fundación. En el caso de estarlo, debe cumplir con ciertos requisitos personales que son: “Estar inscritos en un sistema de salud como ISAPRE o FONASA (tramo B, C y D), no pertenecer a sistemas de salud privados, no tener pre-existencias oncológicas; tratadas, en tratamiento o en estudio, no ser portador de VIH, hepatitis B o C y debe completar la solicitud de afiliación del convenio de protección oncológica y declaración de salud” (13). Los beneficiarios podrán tener acceso a la FALP y tener mayor cobertura en los tratamientos como la quimioterapia, radioterapia avanzada, cirugía y medicina nuclear. Además, pueden optar a la unidad de medicina integrativa en donde un equipo interdisciplinario atenderá las necesidades físicas, intelectuales y espirituales de los pacientes (14). El tipo de tratamiento y costo de cada paciente dependerá del tipo de cáncer, estadio, extensión del cáncer y estado de salud general. En base a estos datos, el médico indica la terapia antineoplásica a seguir para que los pacientes realicen una cotización de su tratamiento.

## CAPÍTULO 2: ETIOPATOGENIA DEL CÁNCER

### 2.1 Fisiopatología del cáncer

El ciclo celular es una secuencia ordenada de procesos de duplicación de información genética y división. La renovación y reparación del tejido normal

abarca la proliferación, diferenciación y apoptosis celular. La proliferación celular se caracteriza por ejercer la división celular para reemplazar células dañadas o viejas, o cuando se necesiten células extras. La capacidad de reproducción de las células varía dependiendo del tejido, por ejemplo, las células del sistema digestivo deben renovarse continuamente (15).

La diferenciación, se encarga de especializar a las células que están en proceso de proliferación, dando como resultado una célula adulta totalmente diferenciada. Esta célula adulta adquiere características funcionales, estructurales y de vida media, por ejemplo, los glóbulos rojos son células especializadas en el transporte de oxígeno en el organismo, con una estructura bicóncava aplanada y con una vida media de 3 meses aproximadamente. La apoptosis celular, es el mecanismo de muerte celular programada, esta se encarga de eliminar células con grados de deterioro como: células con material genético dañado o células senescentes o envejecidas (15).

Los órganos del cuerpo humano contienen 2 tipos de tejidos, que son el parenquimatoso y el estroma. Ambos determinan el comportamiento y crecimiento del tumor, ya que el tejido parenquimatoso representa al tejido funcional de un órgano, el cual recibe nutrientes a partir de los vasos sanguíneos y linfáticos. En cambio, el estroma representa al tejido conectivo (sostén).

La neoplasia o tumor se destaca por el crecimiento acelerado de células anormales, esto va a generar una masa en alguna zona del cuerpo. Estos se clasifican en dos categorías:

-**Benignos:** Estos contienen células bien diferenciadas, con un crecimiento lento y gradual (en algunos casos se detiene crecimiento), lo que permite que se forme la cápsula fibrosa que consiste en ser una membrana de contención hecha de tejido conectivo que encapsula al tumor, lo que facilita su extracción. Además, se caracteriza por tener un crecimiento por expansión. Cabe destacar que carece de capacidad de invadir otras zonas del cuerpo (metástasis), y estos por lo general no causan la muerte a menos que el crecimiento del tumor interfiere con algún tipo de función vital.

-**Malignos:** Son células poco diferenciadas, esto influye en que mientras más indiferenciada sea la célula, su tasa de crecimiento será mayor. Este tipo de células generan metástasis, es decir, pueden invadir otros tejidos u órganos

mediante el sistema circulatorio o linfático, causando tumores malignos secundarios. Cabe destacar que algunas de estas neoplasias secretan enzimas, citoquinas pro inflamatorias y hormonas como el FECV (factor de crecimiento del endotelio vascular) la cual es responsable del suministro de nutrientes al tumor y facilita su crecimiento (16).

El origen del cáncer se relaciona con factores ambientales y del huésped. Estos factores abarcan a una exposición sostenida a algún agente cancerígeno o por múltiples interacciones de factores de riesgo como; hormonales, herencia, agentes ambientales como virus, radiación, cancerígenos químicos y mecanismos inmunitarios. Actualmente, también se ha visto una correlación de la obesidad como factor de riesgo para el cáncer (17).

Para que una célula normal se transforme en una célula cancerosa, es necesario que ocurran cambios en su función genética. Se produce una alteración en los genes (oncogenes), los cuales van a promover el desarrollo del tumor y van a suprimir la apoptosis celular. Además, se van a desactivar los genes supresores de tumores en estas células, ya que estos genes son los encargados de evitar el sobre crecimiento celular.
La carcinogenia hace referencia a las etapas del crecimiento del cáncer, las cuales son:

- **Iniciación:** son cambios irreversibles que se producen en el ADN celular producidas por la interacción entre sustancias químicas, radiación o algunos tipos de virus.
- **Promoción:** es cuando se induce el crecimiento en las células que ya fueron iniciadas por factores químicos, radiación o virus y logran pasar desapercibidas por los mecanismos de defensa del cuerpo.
- **Progresión:** es cuando estas células logran formar una neoplasia maligna con capacidad de generar metástasis (18).

La metástasis en el cáncer, se caracteriza por la capacidad de invasión a otros tejidos produciendo tumores malignos secundarios, esta invasión está dada por la capacidad de diseminarse a través del sistema circulatorio o linfático (19).

El proceso para lograr la metástasis se desarrolla mediante la capacidad de la célula de separarse del tumor primario, invadir la matriz extracelular circundante mediante la liberación de enzimas proteolíticas secretadas por las células tumorales. Luego, el cáncer invasor se moviliza a través del ambiente extracelular. Posteriormente, debe entrar a circulación sanguínea o linfática. Una vez en circulación, las células tumorales son sensibles a la capacidad de destrucción de las células del sistema inmune del huésped, estas células tumorales, a veces, se defienden de las células antitumorales del huésped, ya que logran adherirse a los componentes del sistema sanguíneo, principalmente las plaquetas, formando émbolos tumorales. Después, necesita salir de circulación para establecerse e invadir el tejido con un ambiente favorable para empezar a crecer, crear vasos sanguíneos (angiogénesis) para su irrigación y depende también de factores de crecimiento especiales para promover la proliferación de las células tumorales (19).

### 2.2 Diagnóstico médico y determinación del estadio

Diagnosticar el cáncer en su estadio más precoz, es fundamental para que los tratamientos médicos y nutricionales sean eficientes y logren detener la progresión de la enfermedad (20).

Para poder confirmar el diagnóstico de cáncer, los médicos realizan una serie de evaluaciones, tales como historia clínica, antecedentes médicos y exploración física. Sin embargo, es necesario realizar otros tipos de análisis como:

- **Análisis de laboratorio:** se realizan a los líquidos corporales del paciente para buscar marcadores tumorales.
- **Estudios de imagen:**

  -Tomografía computarizada: Es un procedimiento radiográfico que es utilizado para buscar anomalías producidas por el cáncer en un área determinada del cuerpo (cabeza, abdomen, entre otros)

-Resonancia magnética: Es un procedimiento que utiliza ondas electromagnéticas y es un potente imán para generar una imagen más detallada y de mejor calidad para lograr identificar diferencias entre tejidos normales y cancerosos.

-Tomografía por emisión de positrones: Es un procedimiento en donde se inyecta a la vena del paciente una pequeña dosis de glucosa radioactiva. Por lo tanto, se puede detectar la zona en donde se encuentra el cáncer, ya que se generan imágenes de las áreas del cuerpo que más consumen glucosa, siendo las células cancerosas las que tienen una alta tasa de consumo de glucosa.

- **Biopsias del tejido:** Es un procedimiento donde se extrae tejido del cuerpo (área sospechosa) y un patólogo se encarga de examinar las células para verificar si hay anomalías en el tejido. Generalmente se utiliza para detectar el cáncer un análisis histopatológico (tejidos teñidos), citometría de flujos (contar y examinar células y cromosomas), citogenética (observar alteraciones genéticas) y biomarcadores para estimar el daño en el ADN (20).

Luego de haber confirmado el diagnóstico de cáncer, el médico necesita determinar su estadio para poder identificar su extensión en el organismo y poder elegir el mejor plan terapéutico. Los estadios se denominan estadio I, II, III y IV, siendo el IV el estadio más grave y avanzado de la enfermedad. También, para tener un diagnóstico más completo, los oncólogos utilizan el sistema de estadio TNM, siendo “T” el tamaño del tumor, “N” si se ha extendido o no a los ganglios y “M” la presencia o no de metástasis. Los tipos de cáncer más comunes en los adultos son los cánceres de tejidos epiteliales (piel, sistema circulatorio, digestivo, endocrino, reproductor, respiratorio, urinario) y estos se denominan carcinomas (20).

### 2.3 Reprogramación metabólica y efecto Warburg

Las células humanas utilizan primordialmente la respiración aeróbica para la obtención de energía. Este proceso consiste en degradar una molécula de glucosa en $CO_2$ y $H_2O$ por un conjunto de reacciones. La primera etapa

consiste en la glucólisis, que es una sucesión de diez reacciones enzimáticas para la obtención de piruvato. Este último, puede sufrir distintos tipos de degradaciones y entrar a la respiración aeróbica y anaeróbica. En la respiración aeróbica el piruvato se transforma en Acetil CoA para entrar al ciclo de Krebs que tiene lugar en la matriz mitocondrial, liberando NADH y FADH reducidos. Estos van a entrar a la cadena transportadora de electrones, que se encuentra en las crestas mitocondriales, entregando la energía necesaria a los complejos proteicos para la síntesis de ATP, a través de la fosforilación oxidativa. En la respiración anaeróbica, el piruvato se transforma en lactato mediante la enzima lactato deshidrogenasa en el proceso de la fermentación láctica (21).

Otto Warburg, quien fue un experto en el área de fisiología y biología celular, ganó el premio nobel en el año 1931, tras descubrir “La naturaleza y el modo de acción de la enzima respiratoria”, demostrando que las células neoplásicas pueden sobrevivir a un medio anaeróbico, ya que la mayor parte de la glucosa era degradada por medio del proceso de fermentación. En la actualidad, se sabe que las mutaciones en los protooncogenes (los genes supresores de tumores), la hipoxia y cambios enzimáticos, son los responsables de la reprogramación metabólica de las células tumorales (22).

Este tipo de células se caracterizan por tener una alta tasa de replicación. Es por esto que modifican su metabolismo, aumentando la glucólisis para la obtención de lactato, disminuyendo la función mitocondrial que interviene en la respiración aeróbica, aumentando el consumo de glucosa y glutamina. Este último, es el aminoácido no esencial más abundante en el organismo, este se genera en el músculo esquelético para ser utilizado posteriormente por las células intestinales, inmunes y renales. Cuando se modifica el metabolismo producto de las células tumorales, estas van a aumentar el consumo de glutamina, incrementando la producción de glutamina en el músculo esquelético, hígado y riñones. Además, va a disminuir la utilización de este aminoácido en el intestino y el sistema inmune. Todo esto, está modulado por una oncoproteína denominada Myc-c que promueve la respiración anaerobia en las mitocondrias y la utilización de glutamina en estas. Aumentando así, la enzima glutaminasa que transforma a la glutamina en glutamato. Este

aminoácido se utiliza principalmente porque su metabolismo ayuda a la generación de energía, apoyando la proliferación celular, entre otras funciones. También se ha visto que se produce un aumento del estrés oxidativo, debido a la producción elevada de especies reactivas de oxígeno, lo que favorece las etapas de iniciación y progresión de la carcinogénesis (al dañar la capa lipídica, ADN y proteínas). Además, promueve las etapas de invasión, metástasis y la inducción del factor producido por hipoxia (HIF-1α), que controla la expresión de los genes glucolíticos (respiración aeróbica), contribuyendo al efecto Warburg, angiogénesis y metástasis. Cabe destacar que al igual que las células normales, un exceso de especies reactivas de oxígeno puede provocar apoptosis celular y este es el fundamento de por qué los tratamientos antineoplásicos (radioterapia y quimioterapia) son prooxidantes (23). Otra alteración que se produce para favorecer el crecimiento tumoral, es la mutación del gen P53, que normalmente actúa como supresor tumoral, ya que inhibe la glucólisis anaeróbica, promueve la apoptosis celular, detecta daños en el ADN de la célula en la etapa de replicación, repara los errores y controla el ciclo celular. Es por esto que la supresión o mutación de este gen, promueve la proliferación celular en las células tumorales (22).

### 2.4 Repercusión nutricional

**Anorexia y caquexia:** la caquexia, hace referencia a la pérdida de masa muscular y masa grasa, lo que produce debilidad y pérdida de la funcionalidad en los pacientes oncológicos. La anorexia se produce por el aumento de citoquinas proinflamatorias (IL1-IL6) y TNF-a, los cuales son potentes anorexígenos. Estas manifestaciones son frecuentes. La caquexia produce un aumento importante de la morbimortalidad en los pacientes con cáncer avanzado. Su mecanismo, se relaciona con el estado hipercatabólico y el metabolismo alterado de los distintos nutrientes para nutrir a la masa tumoral. Además, al tener una enfermedad hipercatabólica y estar en un estado de inanición, se produce un uso indiscriminado de sustratos para la generación de energía, generando que disminuya la masa muscular, la cual tiene directa relación con el tiempo de supervivencia del paciente (24).

**Anemia:** Esta manifestación es común en los pacientes con cáncer. Se puede deber a las hemorragias, hemólisis o efectos del tratamiento. Esto último, se relaciona con el efecto citotóxico que tienen los fármacos en los eritrocitos. Otro mecanismo que es responsable de la generación de anemia, son las deficiencias nutricionales y la producción de citoquinas pro inflamatorias que disminuye la producción de eritropoyetina, hormona responsable de la generación de eritrocitos en la médula ósea. Es de suma importancia evitar esta manifestación, ya que la presencia de anemia tiene directa relación con la inefectividad del tratamiento, aumento de la morbimortalidad y reducción de la calidad de vida del paciente (25).

## CAPÍTULO 3: TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS

El tratamiento cancerígeno, va a depender del diagnóstico del paciente (tipo y grado del cáncer), ya que este puede necesitar más de una modalidad de tratamiento (cirugía, quimioterapia o radioterapia). Es fundamental que se establezcan objetivos de tratamiento, los cuales pueden ser, curar el cáncer o indicar cuidados paliativos en casos más graves, mejorando en lo posible la calidad de vida del paciente, ofreciendo siempre apoyo psicosocial (26). Como se mencionó anteriormente, el cáncer se caracteriza por una proliferación descontrolada de las células tumorales, acompañado de una disminución de la apoptosis celular. Por consiguiente, el objetivo de los tratamientos antineoplásicos (quimioterapia y radioterapia) es detener la proliferación. Sin embargo, la acción de estos tratamientos no es específica para células cancerosas, sino que también puede afectar a los tejidos sanos que, fisiológicamente, tienen altas tasas de replicación celular, como por ejemplo la mucosa del tracto gastrointestinal, médula ósea, folículos pilosos, entre otras (27).

### 3.1 Quimioterapia

La quimioterapia, se caracteriza por la utilización de agentes quimioterapéuticos (citostáticos), los cuales tienen un efecto tóxico a nivel sistémico. Esto quiere decir que la quimioterapia no tan sólo afectará a las

células cancerígenas de gran proliferación, sino que también a las células de tejidos sanos que tienen una alta proliferación como: la médula ósea, tracto digestivo, folículos pilosos, entre otros. Los efectos secundarios más comunes de la quimioterapia están dados por vómitos y náuseas, los cuales están presentes en más del 70% de los pacientes. Esto provoca una disminución en la ingesta, generando debilidad general, desequilibrio electrolítico, pérdida de peso y efectos a nivel de la mucosa del tracto gastrointestinal; causando mucositis, que habitualmente se presenta por un periodo corto de tiempo, causando en el paciente dolor y por consiguiente dificultad en la ingesta. La sintomatología y la intensidad con la que afecte al paciente, dependerá de varios factores como; el tipo de fármaco que se usará, dosis, duración, las terapias concomitantes, el esquema de tratamiento (mono o poliquimioterapia), la susceptibilidad de cada paciente, dado por su estado nutricional previo al tratamiento. Cabe destacar que el 95% de los pacientes sometidos a la quimioterapia son ambulatorios, por lo tanto, es de suma importancia que tengan una buena red de apoyo (28).

La Sociedad Americana del Cáncer (ACS) dice que esta terapia se puede utilizar para cumplir tres objetivos, que son para la destrucción del cáncer (cura), para reducir el tamaño, proliferación, diseminación del cáncer (control) y para aliviar dolores y síntomas producidos por el cáncer (paliativos). Además, se puede utilizar para disminuir el tamaño del tumor antes de una cirugía (neoadyuvante) y luego de la resección para eliminar restos de células cancerígenas (adyuvante). Para determinar el tipo de fármaco a utilizar es necesario tomar en cuenta el tipo y estadio del cáncer, los antecedentes mórbidos y la edad del paciente. Una vez seleccionados los fármacos (que en su mayoría se miden en mg), se debe seleccionar la dosis, la cual se basa en el peso corporal (mg x kg) y por área de superficie corporal (BSA) utilizando para su cálculo la altura y peso del paciente (29).

### 3.2 Radioterapia

La radioterapia, es un tipo de terapia que utiliza altas dosis de radiación o energía ionizante y es administrada en dosis fraccionadas para destruir las

células cancerosas o reducir el tamaño del tumor. Esta se puede administrar por medio de una máquina (radioterapia de haz externo) o colocando un material radiactivo (implante) en el tumor o cerca de este (braquiterapia). La unidad de medida es Gray (Gy) y corresponde a la unidad de energía por unidad de masa. Este tratamiento, a diferencia de la quimioterapia, se caracteriza por afectar sólo al tumor y la zona que rodea al tumor (30). Según los datos entregados por el Instituto Nacional del Cáncer (INC) antes de comenzar con las dosis de radiación, el oncólogo debe localizar la zona exacta a la cual se dirigirán los rayos de la radiación. Esto se lleva a cabo en el proceso de simulación, en donde se realizarán estudios de imágenes en el paciente para determinar el campo de tratamiento. Como este tratamiento exige que el paciente se mantenga en la misma posición durante el tratamiento, se puede hacer un molde de la zona corporal y marcar el área con puntos pequeños de tinta semipermanente para que siempre se irradie la misma zona. La dosis de radiación necesaria se debe dar en distintas dosis (fracciones) para evitar daños en el tejido sano que se encuentra alrededor del tumor. La mayoría de los pacientes reciben radiación de haz externo de lunes a viernes, durante un periodo de 5 a 8 semanas. Se deja el fin de semana sin tratamiento para permitir la recuperación de las células normales. Cada sesión puede durar entre 15-30 minutos y por lo general se administra con un acelerador lineal que emite un rayo de radiación por medio de un brazo que se encuentra alrededor de la mesa en donde se encuentra el paciente. Esta va cambiando de ángulo, ya que puede moverse alrededor de la mesa para cubrir mayor superficie del cáncer (31).

Tras someter a los pacientes a este procedimiento, se ha visto que desarrollan efectos secundarios agudos (aparecen en la segunda o tercera semana post tratamiento) y tardíos (mayor a 3 meses post tratamiento) y estos van a depender de la zona que haya sido irradiada (cabeza, cuello, tórax, entre otros) (30).

Los efectos terapéuticos del tratamiento consisten en que la radiación interrumpe la división celular y además daña o destruye el ADN de las células neoplásicas. Esto se justifica porque las células neoplásicas están mal

diferenciadas por el proceso de división celular acelerada. Por lo tanto, son más propensas a dañarse con este tratamiento que las células normales del cuerpo. Sin embargo, este tratamiento tiene efectos adversos como la generación de radicales libres que dañan las membranas de las células, también dañan a las células normales con alta tasa de recambio (médula ósea, mucosa del tubo digestivo y piel), genera síntomas digestivos (vómitos, diarreas, anorexia y náuseas) y suprime a la médula ósea, provocando pancitopenia en el paciente, aumentando el riesgo de infecciones, sangrados y anemia. Además, se van a generar reacciones cutáneas como eritema en la zona tratada y mucositis, que es un efecto secundario producido por la radioterapia, generando en la mucosa digestiva inflamación y úlceras, comprometiendo la nutrición del paciente (32).

### 3.3 Terapia antineoplásica en el cáncer de cabeza y cuello

El tratamiento antineoplásico más utilizado en el cáncer de cabeza y cuello es la cirugía y la radioterapia, pero en otras circunstancias se utiliza la combinación de ambas (33). Las alteraciones agudas más comunes son la irritación oral, mucositis, alteración del gusto y olfato, xerostomía, pérdida de peso, entre otras. También, se pueden presentar alteraciones tardías como las caries, xerostomía permanente y osteoradionecrosis. Es por esto, que se debe evaluar constantemente la salud bucal de los pacientes y hacer énfasis en los cuidados higiénicos que deben tener en esta zona (30). Por consiguiente, se debe recomendar ir al odontólogo antes de comenzar la terapia antineoplásica, pero habitualmente los tratamientos comienzan de manera inmediata, dificultando que se ejecuten las medidas preventivas que podrían ayudar a disminuir las alteraciones a nivel de la mucosa oral (34).

### 3.4 Efectos colaterales de la terapia antineoplásica

Dentro de las complicaciones más frecuentes en los pacientes oncológicos, se encuentra la mucositis, que puede debilitar el tratamiento del paciente (34), ya que algunas de sus consecuencias son las úlceras, gastritis, diarrea, malabsorción y disfagia (35). Su frecuencia y gravedad va a depender de factores como la duración, dosis y tipo de terapia utilizada. La utilización de

quimioterapéuticos presenta un riesgo de mucositis en un 60-100%, mientras que la combinación, tanto de quimioterapia y de radioterapia provoca un riesgo de mucositis cercano al 100% (34). Se debe tener en cuenta, que la acción de la radioterapia y la quimioterapia no es específica. Por lo tanto, además de atacar a las células neoplásicas, ataca a las células que tienen una alta tasa de replicación celular, como las células de la piel y de la mucosa digestiva (enterocitos), generando toxicidad a lo largo de todo el tubo digestivo, desde la boca al ano, pero afectando principalmente la zona orofaríngea. También, se comienzan a expresar citoquinas proinflamatorias, que promueven la apoptosis celular en el epitelio, activando enzimas proteolíticas que son las responsables de producir la úlcera, generando dolor y aumento del riesgo de infecciones. Esto tiene repercusiones nutricionales en el paciente, aumentando el riesgo de morbilidad, ya que va a comprometer la alimentación del paciente, afectando el estado nutricional y su calidad de vida (27). Habitualmente, la mucositis inicia los primeros 3 a 7 días de comenzada la terapia antineoplásica, y este efecto tiene una duración aproximada de 2 a 3 semanas (35). En cuanto a los fármacos asociados a una mayor prevalencia de mucositis son el metotrexato, 5-fluorouracilo y cisplatino (36).

### 3.5 Escala de severidad de la mucositis

En la investigación, la clasificación más utilizada para observar la gravedad de la mucositis, es la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Como se puede apreciar en la tabla 2, esta ve aspectos clínicos asociados a la mucosa, y la capacidad de ingesta de alimentos. También se utiliza la escala del Instituto Nacional del Cáncer (INC), que como se puede observar en la tabla 3, es para reportar la severidad de los eventos adversos que se relacionan con las terapias antineoplásicas (35).

**Tabla 2.** Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para el reporte de efectos tóxicos de los tratamientos oncológicos (33).

| Grado | Cambios en la mucosa oral |
|---|---|
| 0 | Sin cambios |
| 1 | Dolor, eritema |
| 2 | Eritema, úlceras puede comer sólidos |
| 3 | Úlceras; requiere dieta líquida |
| 4 | No puede alimentarse |

**Tabla 3.** Criterios del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos para reportar severidad de eventos adversos relacionados con terapias oncológicas (33).

| Grado | Cambios en la mucosa oral |
|---|---|
| 1 | Asintomático o con síntomas leves; intervención no indicada |
| 2 | Dolor moderado; no interfiere con ingesta oral; modificación de la dieta indicada |
| 3 | Dolor severo; interfiere con la ingesta oral |
| 4 | Riesgo vital; intervención urgente indicada |
| 5 | Muerte |

## CAPÍTULO 4: TRATAMIENTO CONVENCIONAL PARA CURACIÓN DE ÚLCERAS PRODUCIDAS POR LA MUCOSITIS SECUNDARIA AL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO

### 4.1 Alternativas convencionales para el tratamiento de la mucositis

Existen varias alternativas para la prevención y tratamiento de la mucositis secundaria al tratamiento oncológico, pero aún no existe un principio activo que tenga un mayor efecto que otro (35).
Las guías clínicas para el tratamiento de la mucositis en pacientes oncológicos hacen énfasis en el uso de cuidados odontológicos y uso de crioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a tratamiento oncológico (32).

**Crioterapia:** Consiste en la aplicación de hielo sobre la mucosa oral durante la administración intravenosa de fármacos citotóxicos, como el 5-Fluorouracilo, ya que podría ayudar a disminuir la absorción de este fármaco y de esta forma prevenir o disminuir la severidad de la mucositis (36). Algunos estudios como Mahood et demostró que el uso de crioterapia 5 minutos antes y 30 minutos durante la administración de las dosis de 5-Fluorouracilo, reducen la aparición de mucositis secundaria al tratamiento oncológico (37). Otro ensayo clínico aleatorizado realizado por Katrancı et (n=60), buscaba evaluar el efecto de la crioterapia oral en el desarrollo de mucositis oral en pacientes que reciben infusiones de 5-fluorouracilo (5-FU) con leucovorina. El grupo experimental (n= 30) recibió crioterapia antes, durante y después de la infusión de estos medicamentos. Tras evaluar a los 7, 14 y 21 días al grupo control y experimental se determinó que la crioterapia ayudaría a proteger la mucosa oral, al disminuir los puntajes de mucositis evaluados según la escala OMS sobre todo en el 7° y 14° día (38).

**Cuidados odontológicos e higiene bucal:** Se recomienda realizar medidas preventivas antes de someter a los pacientes a los tratamientos antineoplásicos, como destartrajes, obturaciones, sellantes, uso de fluoruros e

instrucciones de higiene bucal (32). Esta última es de suma importancia, ya que se ha observado que la higiene oral deficiente es considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de la mucositis oral a un estadio más avanzado (35). La higiene oral consiste en que el paciente deberá cepillar diariamente sus dientes, encías y lengua luego de cada comida y antes de dormir, utilizando cepillos suaves, seda dental y dentífricos no irritantes de la mucosa. En caso de que el paciente presente sangrado, se recomienda reemplazar el uso de cepillo suave por una torunda de gasa. Además, se deberán realizar enjuagues orales para eliminar restos de alimentos con colutorios (solución salina, bicarbonato de sodio) y evitar aquellos enjuagues que contengan alcohol (39).

Para la remoción de las costras y residuos orgánicos (detritus) orales, se utiliza agua oxigenada por un máximo de 2 días, ya que su uso prolongado dificulta los procesos de sanación de la mucositis (39).

En el caso de que se presente la mucositis, se llevan a cabo distintas acciones para evitar su progresión, tales como; enjuagues con solución salina cada 3-4 horas, abstención del consumo de alcohol y cigarro, y evitar el uso de agua oxigenada (39).

Otros medicamentos se han utilizado para disminuir la sintomatología de la mucositis, tales como:

**Lidocaína (Anestésico):** Utilizar dosis menores de 1,75 mg en 24 horas La administración debe ser cada 4-6 horas.

**Clorhexidina (Antiséptico bucal):** Se utiliza al 0,12% 15 ml 2-3 veces al día.

**Corticosteroides (Antiinflamatorio):** Disminuye la reacción inflamatoria producida por la mucositis al inhibir la producción de prostaglandinas y leucotrienos.

**Glutamina (aminoácido no esencial):** Ayuda a mantener la integridad de la mucosa intestinal al ser la principal fuente de energía del enterocito. En distintos estudios se administraba L-Glutamina en diferentes dosis (39).

### 4.2 Generalidades de la Glutamina

El aminoácido no esencial más abundante que podemos encontrar en nuestro organismo, es la glutamina. El músculo esquelético es la principal fuente de este aminoácido, influyendo en las concentraciones plasmáticas de glutamina, ya que provienen directamente de la síntesis muscular. A nivel intracelular, su concentración es 30 veces mayor que a nivel plasmático. La gradiente de concentración de diferentes tejidos es distinta, y ésta se ve regulada por factores como el transporte activo o por ciertas condiciones como el estrés metabólico, donde las necesidades sobrepasan la síntesis. Por lo tanto, la concentración de glutamina se ve disminuida, provocando que pase de ser no esencial a condicionalmente esencial (40).

La glutamina está implicada en numerosos procesos fisiológicos, y es por esto que se le considera un aminoácido fundamental. Debido a que algunas de sus funciones son: formar parte de la gluconeogénesis hepática, simultáneamente participando en el ciclo de la urea, y es una fuente de energía importante para el músculo esquelético, riñón, linfocitos y enterocitos. Además, protege contra el estrés oxidativo, ya que genera el glutatión, el cual es un potente antioxidante (40).

Las enzimas implicadas en la formación o degradación de este aminoácido, son la glutamina sintetasa, esta se encarga de formar la glutamina a partir de compuestos como el ácido glutámico y amonio, y la glutaminasa, que es la encargada de hidrolizar la glutamina en glutamato y amonio. Se debe tener en cuenta que existen tejidos que son netamente consumidores o netamente productores de glutamina. Los principales órganos que son consumidores son las células del túbulo renal, los linfocitos y la mucosa intestinal. Los productores principales son el músculo esquelético, el pulmón y las neuronas. Existe algo particular con el hígado, ya que este órgano puede funcionar como consumidor o productor de glutamina, que depende de las necesidades extrahepáticas. Según sea la condición clínica del paciente, el flujo de glutamina se ve alterado entre los tejidos. En condiciones normales, la glutamina sintetizada por el músculo esquelético es utilizada por el intestino, principalmente por la mucosa intestinal, y en menor cantidad por el hígado. En condiciones más graves o en presencia de infección, el hígado será el principal consumidor de glutamina a costa del músculo esquelético y del intestino (40).

La glutamina, es el principal sustrato energético para los enterocitos (41), y su depleción en condiciones hipercatabólicas como el cáncer, genera alteraciones en la integridad de la mucosa oral e intestinal (42), aumentando el riesgo de infecciones, que pueden evolucionar a infecciones sistémicas (fungemia o bacteremia). Esto es de suma importancia, porque pone en riesgo la vida del paciente, llevándolo a una posible suspensión de la terapia oncológica, empeorando el pronóstico del paciente (43).

### 4.3 Suplementación con glutamina para el tratamiento de la mucositis

Como se ha mencionado anteriormente, en situaciones de estrés metabólico como politraumatizados, sida, infecciones y especialmente en los pacientes oncológicos con tratamiento antineoplásico, la cantidad de glutamina endógena se ve disminuida notablemente por ser situaciones de hipercatabolismo, y por consiguiente la glutamina se considera como un aminoácido condicionalmente esencial en estas situaciones. Estas bajas concentraciones, afectan la estructura y funcionalidad de las mucosas, generando alteraciones como la mucositis (44). Es por esto, que se considera como opción los farmaconutrientes o inmunonutrientes como la arginina, ácidos grasos poliinsaturados como el omega 3 y la glutamina, ya que son nutrientes que aparte de otorgar un valor nutricional en el paciente, también generan un efecto modulador en el transcurso de la enfermedad como el cáncer (45).

El papel de la suplementación con glutamina en los pacientes que presentan mucositis secundaria al tratamiento oncológico lo podemos ver a continuación:

Los trabajos iniciales para conocer el efecto de la suplementación de la glutamina para prevenir la mucositis oral comienzan desde el año 1996 en la universidad de Minessota. Se evaluó en 14 participantes, después de iniciar dos ciclos de quimioterapia, la gravedad de la mucositis, su duración y el recuento de neutrófilos. En este estudio se mostró que la gravedad de la mucositis se redujo, al igual que su duración. Por lo tanto, estos resultados fueron una iniciativa para seguir estudiando la suplementación con glutamina (46).

En un metaanálisis que abarca 5 estudios clínicos con un total de 234 pacientes con cáncer de cabeza y cuello en radioterapia, suplementados con glutamina vía oral, señala que esta suplementación a diferencia del grupo con placebo, disminuye el riesgo y severidad de la mucositis generada por la radioterapia (47).

En una revisión sistemática de investigación, se demostró que, en 11 de 15 estudios, los efectos de la suplementación con glutamina vía oral en pacientes con mucositis oral causada por la quimioterapia y radioterapia, disminuyó de forma significativa la gravedad de la mucositis y la duración de esta. Además, se observó que redujo la pérdida de peso. Los 4 estudios restantes no mostraron resultados significativos (47).

Otro estudio comparó los resultados entre un grupo con suplementación de glutamina vía oral, un grupo control sin tratamiento y un grupo con dieta elemental, más 9 gr glutamina. “La incidencia de mucositis oral de grado 2 o más, entre estos 3 grupos fue de 60% para el grupo control, 70% para el grupo que solo está con glutamina, y de 10% para el grupo con dieta elemental y 9 gr de glutamina. Este último, redujo la mucositis oral generada por la terapia antineoplásica de forma significativa en los pacientes con cáncer de esófago” (47).

Una revisión de 9 estudios aleatorizados y controlados determinó que el efecto de la glutamina genera una disminución de la diarrea y mucositis. Además, mejora el sistema inmune, el balance nitrogenado y la cicatrización de heridas causada por la toxicidad de la terapia antineoplásica (47).

Un estudio publicado en una revisión, analizó en 24 pacientes, el efecto de la glutamina vía parenteral en el cáncer colorrectal con metástasis. Estos pacientes estaban con tratamiento de 5-fluorouracilo y se observó que hubo una disminución importante de mucositis y de úlceras gástricas en comparación con el grupo placebo ($p<0,01$) (48).

En un estudio prospectivo de cohorte, 262 pacientes que presentaban cáncer de cabeza y cuello se sometieron a terapia antineoplásica (radioterapia y quimioterapia). De estos pacientes, 131 recibieron suplementación con glutamina vía oral cada 8 horas, administrando una dosis de 10 gr. Los otros 131 pacientes no se les administró ningún tipo de suplemento porque eran parte del grupo control. Los pacientes suplementados con glutamina tuvieron mejoría en su mucositis oral, disminuyendo su incidencia y suspensión del tratamiento. Mientras que el grupo control tuvo mayores incidencias en la presentación de la mucositis oral y la interrupción del tratamiento fue mucho mayor en este grupo de pacientes (49).

La suplementación con glutamina desde el punto de vista nutricional genera un efecto positivo en la evolución del paciente. No se ha visto artículos científicos que mencionen la suplementación de glutamina como algo riesgoso. El beneficio que se le atribuye a esta suplementación es disminuir la mortalidad, las complicaciones y la estadía hospitalaria del paciente. Actualmente, se sugieren dosis sobre los 0,2 gr/kg/d, teniendo mejores efectos que con dosis bajas (50).

En términos generales la inmunonutrición y especialmente la suplementación con glutamina en pacientes que presentan mucositis secundaria al tratamiento antineoplásico, ayuda a mejorar la mucosa intestinal. Además de tener los beneficios mencionados anteriormente, como mejora en la respuesta inmune, menor riesgo de infecciones y estadía hospitalaria (50).

Se debe tener en cuenta que la única contraindicación para el uso de suplementación con glutamina es para los pacientes con insuficiencia hepática, que tengan hiperamonemia y encefalopatía, esto se justifica porque el catabolismo de la glutamina aporta vía vena porta el 50% del amoniaco (44).

### 4.4 Vías de administración y costo

La forma de administración de la glutamina puede ser por vía enteral o parenteral. Es importante destacar que normalmente, las fórmulas enterales no

son enriquecidas con glutamina, ya que esta no es muy estable. El formato en polvo de glutamina, se podría decir que es una buena elección por ser costo efectivo, de fácil uso, de buena absorción y bien tolerado. Este tipo de glutamina no tiene sabor, por lo que sirve agregarla a cualquier tipo de alimento, ya sea en alguna comida o líquido. Además, otra de las opciones que se podría usar es administrar la glutamina por vía enteral, disuelta en agua a través de una sonda naso entérica. Mientras que, por vía parenteral, la glutamina se debe administrar como Ala-Glutamina, el cual es un dipéptido (44).

La sociedad europea de nutrición y metabolismo indica el uso de glutamina en los pacientes críticos. La dosis recomendada por vía enteral con L-glutamina es de 0,2-0,4 gr/kg/día. Se debe tener en cuenta, que en pacientes que no tienen deficiencias de glutamina basal y se la administran, esta va a tener un efecto de toxicidad con concentraciones de glutamina sobre los 930 umol/L, aumentando la mortalidad (51).

En Chile, la suplementación de glutamina la podemos encontrar como Glutapak 10, el precio que podemos encontrar, según las páginas web que ofrecen este producto, es de $4.000 el sobre de 15 gr, la caja de Glutapak 10 contiene 50 sobres de 15 gr cada uno, teniendo un valor de $200.000 aproximadamente (52).

Las características del producto Glutapak-10, se pueden observar la tabla 4 (52):

**Tabla 4.** Características del producto Glutapak-10.

| | |
|---|---|
| **Presentación** | Sobre en polvo de 15 gr cada uno, cada caja trae 50 sobres. |
| **Características** | 10 gr de L-glutamina y 5 gr de maltodextrina |
| **Indicaciones** | Para personas que necesitan suplementación de L-glutamina como a los pacientes con cáncer que estén con terapia |

| | |
|---|---|
| | antineoplásica. Restaurar y proteger el tracto gastrointestinal durante la terapia antineoplásica. Para tener un efecto de inmunomodulación y mejorar la desnutrición. |
| **Preparación** | **Vía oral:** puede ser mezclado en 60-120 ml de agua, alimento o fórmula.<br>**Vía enteral:** puede ser mezclado en 60-120 ml de agua y ser administrada por sonda de forma inmediata. Por vía enteral, este suplemento no puede ser mezclado en conjunto con una fórmula enteral porque la puede solidificar y generar obstrucción de la sonda.<br>**Vía parenteral:** no indicada. |

Para contextualizar, este suplemento tiene un alto costo para el paciente, ya que si hacemos una suposición con un paciente con cáncer de cabeza y cuello que pesa 60 kg, la dosis de glutamina que se necesitaría en promedio son de 0,3 gr/kg/día. Realizando el cálculo, esto arroja aproximadamente 18 gr de glutamina al día. Si vemos este requerimiento de forma mensual, quedaría de la siguiente manera:

18 gr/día x 30 días (mes) = 540 gr de suplemento de glutamina mensual.
540 gr de suplemento de glutamina mensual / 10 gr de glutamina (por sobre de 15 gr) = 54 sobres de 15 gramos de Glutapak 10.
54 sobres de Glutapak 10 x $4.000 (precio por sobre) = $216.000 aproximadamente.

## CAPÍTULO 5: TRATAMIENTO ALTERNATIVO CON MIEL PARA LA CURACIÓN DE ÚLCERAS PRODUCIDAS POR LA MUCOSITIS SECUNDARIA AL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO

### 5.1 Generalidades de la Miel

La miel es un alimento natural producido por las abejas a partir del néctar recolectado de las plantas. El néctar recolectado por las abejas se transforma

mediante la acción de sus enzimas, quedando almacenada en los panales. La miel, se genera en casi todos los países y es considerado un alimento energético importante. Sin embargo, este no se puede considerar un alimento completo para cubrir las necesidades nutricionales en los seres humanos (53). Durante años se ha usado tanto como alimento y como medicina, otorgándole propiedades como la modulación del sistema inmune, antioxidante, actividad antimicrobiana, también se le ha atribuido propiedades antihipercolesterolémicas y en la regulación de las glicemias (53).

En términos generales, la mayor composición química de la miel está dada principalmente por carbohidratos y agua, abarcando más del 95%. Dentro de los carbohidratos aportados, la fructosa (38%) y la glucosa (31%) son los más importantes. Además, una pequeña parte la componen las proteínas, vitaminas, minerales y compuestos fenólicos, que, en su conjunto, son los responsables de otorgarle el sabor a la miel. Cabe destacar que la composición química de la miel va a depender de factores como los tipos de flores usadas (puede ser unifloral o plurifloral) por las abejas, y de las condiciones climáticas regionales (54).

A continuación, se puede ver en detalle el aporte de los componentes de la miel anteriormente nombrados:

- **Carbohidratos:** El 85% de los sólidos aportados por la miel, son otorgados por los monosacáridos (fructosa y glucosa), ya que la miel es una solución muy concentrada de azúcares en agua. Los otros componentes sólidos de la miel son combinaciones diferentes de los monosacáridos, y estos se encuentran en concentraciones muy bajas.
- **Agua:** Habitualmente el aporte de agua de la miel está por debajo del 18,5%. La humedad aportada va a depender de factores ambientales y de la humedad del propio néctar.
- **Proteínas y aminoácidos:** El aporte de proteínas es bastante bajo, este alcanza alrededor del 0,5%, siendo aportado principalmente por enzimas y aminoácidos. Las enzimas son aportadas por las abejas y también por las plantas, pero en bajas cantidades. La principal enzima es la glucosidasa, esta se encarga de transformar los carbohidratos básicos

del néctar en miel, provocando que la composición de la miel sea compleja. En cuanto a los aminoácidos, podríamos mencionar la prolina, el cual es el de mayor concentración, también se pueden encontrar en menores cantidades la lisina, el ácido aspártico y el ácido glutámico.

- **Vitaminas y minerales:** El contenido de vitaminas es bajísimo, pero dentro de los que se puede encontrar es la vitamina B1, B2, B3 y vitamina C. Los minerales aportados varían, siendo el potasio el que mayor se encuentra, en menores concentraciones se pueden encontrar hierro, manganeso, fósforo, cloro y cobre.
- **Flavonoides:** Representados principalmente por flavononas, flavonoles o una combinación de ambos. Tienen la propiedad de ser antioxidantes, y además influyen en el aroma propio de la miel. Los pigmentos fenólicos son los responsables de aportar los flavonoides, y las cantidades presentes en el polen es de 0,5%, en el propóleo es de un 10% y la miel tiene una cantidad de aproximadamente de 6000 µg kg-1. Varios estudios han observado que los compuestos fenólicos de muestras chilenas de miel provienen principalmente del polen/néctar (54).

### 5.2 Propiedades de la miel para el tratamiento de heridas y mucositis

La miel ha sido conocida por sus propiedades medicinales y ha sido utilizada a lo largo de la historia debido a sus propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias. Es por esto, que hoy en día la miel se ha utilizado para la cicatrización de heridas producidas por quemaduras, demostrando que reduce el tiempo de cicatrización (55). Además, se ha empezado a utilizar en pacientes con mucositis secundaria al tratamiento oncológico, ya que se ha observado que disminuye la severidad de la mucositis y ayuda a la cicatrización de úlceras (56). Sin embargo, aún no se ha podido identificar el componente exacto de la miel que ayuda a la cicatrización de heridas y a la disminución del riesgo de infecciones. Algunos estudios se han centrado en los efectos antimicrobianos de la miel, planteando que una de las posibilidades es su alto contenido de azúcar que inhibe el crecimiento bacteriano, debido a su efecto deshidratante, o por la presencia de peróxido de hidrógeno que es el resultado de la acción de

la enzima glucosa oxidasa sobre la glucosa, el cual tendría un efecto bactericida, y en algunos casos, como la miel de manuka (Nueva Zelanda), la presencia de metilglioxal, que es un potente inhibidor del crecimiento bacteriano (55). Además, contiene antioxidantes como flavonoides, taninos, vitamina C y del complejo B, tocoferoles, catalasa, superóxido dismutasa, péptidos, aminoácidos, entre otros. Los cuales, actúan contra el daño oxidativo provocado por las especies reactivas de oxígeno (ROS). También, poseen propiedades antiinflamatorias que ayudan al proceso de cicatrización, al regular la etapa de la inflamación, ya que para que se produzca la cicatrización, se deben completar 4 etapas, estas son (57):

- **Hemostasia:** corresponde a la unión de plaquetas y factores de coagulación para la formación de un coágulo en la herida.
- **Inflamación:** en esta etapa se estimulan a los monocitos, que son un tipo de leucocitos que se encargan de liberar citoquinas pro inflamatorias (IL-6- TNF-alfa) y óxido nítrico, induciendo la síntesis de colágeno por los fibroblastos. Estudios sugieren que las glicoproteínas presentes en la miel pueden estimular a los monocitos para que cumplan su acción y evitar que se desarrolle un estado inflamatorio crónico. Además, en esta etapa se promueve la eliminación de bacterias o sustancias adheridas a la herida.
- **Proliferación:** se produce la regeneración del epitelio y tejido conectivo para disminuir el diámetro de la herida. y angiogénesis (generación de nuevos vasos sanguíneos). La presencia de peróxido de hidrógeno y la presión osmótica estimula el desarrollo de nuevos capilares y la reepitelización.
- **Remodelación:** es cuando el colágeno se reorganiza y se elimina el exceso de piel mediante la apoptosis celular. La miel, ayuda a la formación de cicatrices más delgadas.

Es por esto que la miel, al actuar sobre la etapa de inflamación, ayuda a disminuir el edema, el exudado y las citoquinas proinflamatorias, permitiendo que se lleven a cabo las siguientes etapas de la cicatrización. Además, las características físicas de la miel, como su viscosidad y el alto contenido de

azúcares, actúan como una barrera física y ayuda a drenar los fluidos de la herida mediante la ósmosis. Es por esta razón, que se ha utilizado para la cicatrización de heridas producida por quemaduras y ha motivado a distintos investigadores a utilizar la miel para el tratamiento de mucositis secundaria al tratamiento oncológico (57).

Un estudio realizado por Rao et al, evaluó la eficacia de la miel para mitigar la mucositis inducida por radiación en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, y si interferiría con el control del tumor. Este fue un estudio simple ciego, controlado, aleatorizado con un n=50, en donde 25 pacientes fueron seleccionados al azar para el uso de povidona Yodada (Betadine) (Grupo A) y los otros 25 pacientes utilizaron miel de origen polifloral (India) (Grupo B). El grupo A, debía hacer enjuagues con 1 ml de povidona en 100 ml, 2 veces al día por 6 semanas. El grupo B, realizaba enjuagues con la miel 1 hora antes, 2 y 6 horas después de la radioterapia. La mucositis oral se evaluó antes, durante y al finalizar la radioterapia mediante el sistema RTGO (Radiation Therapy Oncology Group). Los resultados mostraron que la miel redujo la mucositis oral secundaria a la radioterapia y la mucositis intolerable. Además, no afectó la respuesta del tumor inducida por la radiación (58).

Otro estudio realizado por Amanat et al, buscaba evaluar el efecto de la miel sobre los grados de calificación clínica de la mucositis oral, que en este caso se utilizó el sistema RTGO (Radiation Therapy Oncology Group). En este estudio clínico controlado, aleatorio y unicéntrico, participaron 82 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que iban a recibir radioterapia, los cuales se dividieron en dos grupos de forma aleatoria. En el grupo control, los pacientes debían hacer enjuagues con solución salina (20 ml al 0,9%) 15 minutos antes y después de la radioterapia y mantenerla en la boca por lo menos 5 minutos. Este proceso también se debía realizar antes de dormir. El grupo del tratamiento, recibió 20 ml de miel de ziziphus 15 min antes y después de la radioterapia, estos debían tragar la miel lentamente. Además, debían tomar 20 ml de esta miel antes de dormir. Estos protocolos, en ambos grupos, se siguieron desde la semana 1 a la 6. Los resultados mostraron (59):

- Mucositis grado 0: 20 lesiones en el grupo tratamiento en la primera semana y se redujo a la sexta semana. En el grupo control se

presentaron 32 lesiones en la semana 1 y aumento de la semana 3 a la 6.

- Mucositis grado 1: 7 lesiones en el grupo tratamiento.
- Mucositis Grado 3: en el grupo tratamiento apareció en la tercera semana, mientras que en el grupo control apareció en la segunda semana.
- Mucositis grado 4: al final de la sexta semana, el grupo control presentaba 19 pacientes con lesiones, mientras que el grupo del tratamiento, solo tenían a 3 pacientes con lesiones (59).

### 5.3 Miel de Quillay Chilena y costos

Cabe destacar que las propiedades medicinales y potencia antimicrobiana de cada tipo de miel depende del origen floral y la región geográfica en que se produjo.

Dos estudios realizados por Montenegro et al buscaban demostrar la actividad antibacteriana y antifúngica de mieles de quillay, endémicas de Chile y la actividad antioxidante y antimicrobiana de mieles de plantas chilenas (mono florales).

En el primer estudio, se estudió la miel mono floral de quillay (árbol endémico de Chile en la IV a VII Región), ya que su corteza contiene saponinas, que es un compuesto utilizado para la elaboración de nematicidas (plaguicida para eliminar nematodos que parasitan las plantas) y antifúngicos. La acción antiséptica y antimicrobiana de las mieles se ha atribuido al peróxido de hidrógeno, alto contenido de azúcar y pH ácido (3,0 - 4,5). El objetivo fue determinar cómo participaban los extractos fenólicos de esta miel en la actividad antibacteriana y antifúngica al compararla con la miel de manuka (alta reputación, ya que conserva por largos tiempos la actividad antibacteriana y esta se ha atribuido a su compuesto siringato metílico) (60).

Se utilizaron 2 muestras de mieles de quillay (Región Metropolitana y VII región) y se analizó la miel de manuka monofloral. Luego se obtuvo los extractos fenólicos de las mieles por medio de una resina de intercambio catiónico para posteriormente determinar los compuestos fenólicos que contenía el extracto. Para determinar la actividad antibacteriana se utilizaron

aislados puros de Bacterias como *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhi, Vibrio cholerae* ISP (Gram -), *Staphylococcus aureus y Streptococcus pneumoniae* tipo β (Gram +), los cuales fueron proporcionados por el instituto de salud pública de Chile. Los resultados demostraron que los extractos de las mieles de quillay inhibieron el crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhi, Staphylococcus aureus,* y *Streptococcus* β hemolítico, siendo más efectiva la acción antibacteriana en las últimas dos, las cuales son bacterias que afectan directamente la piel y comprometen los procesos curativos (60).

En el segundo estudio, se buscaba determinar el contenido de fenoles y estudiar la actividad antioxidante y antibacteriana de distintas mieles mono florales de origen chileno para controlar el crecimiento de microorganismos patógenos. Se analizaron 59 muestras de mieles de distintas zonas geográficas desde la V a la X Región, siendo de mayor prevalencia las mieles de quillay y de ulmo. Estas mieles estaban con un estado adecuado de cosecha según Codex Alimentarius y se determinó el origen botánico por medio del análisis melisopalinológico. Se prepararon extractos metanólicos y diluciones de las mieles. Para evitar la degradación de la enzima glucosa oxidasa, la cual es responsable de la propiedad antimicrobiana de la miel gracias al peróxido de hidrógeno, todas las diluciones se realizaron el mismo día de las mediciones y se conservaron a temperatura ambiente. Luego se determinaron los fenoles totales (FT) y la actividad antioxidante (AA). Los FT se obtuvieron de los extractos y diluciones de las mieles por medio del uso del reactivo Folin-Ciocalteu (usado para la determinación de antioxidantes fenólicos y polifenólicos). Para determinar los AA total de las mieles se debe determinar la propiedad antioxidante frente a sustancias radicales cromógenas (producen tinciones). En este caso se utilizaron FRAP (potencia de actividad reductora férrica), que es la capacidad de reducir el ion férrico a ferroso cuando hay presencia de antioxidantes y DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidracil) que es un radical libre susceptible de reaccionar con compuestos antioxidantes (cesión de un átomo de hidrógeno por parte del agente antioxidante). Para el análisis antimicrobiano se utilizaron las bacterias *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus y Streptococcus pyogenes* las cuales

fueron otorgadas por el instituto de salud pública de Chile. Primero se realizó un análisis de la actividad antimicrobiana con dilución de mieles utilizando placas de petri (25 ml agar soja) para el cultivo, las que fueron sembradas con torulas estériles que fueron sumergidas en las soluciones bacterianas (cada especie bacteriana se diluyó en suero fisiológico y cada análisis se realizó en triplicado). Estas placas se dejaron incubando a 37°C durante un periodo de 24 horas y se observó una inhibición del crecimiento de las 5 bacterias estudiadas. Además, se pudo observar que las diluciones tienen más concentraciones de fenoles y actividad antioxidantes que los extractos de miles y que la miel de quillay tendría más FT y AA que la miel de Ulmo (61).

En Chile, los costos de la miel de quillay los podemos ver en la tabla 5:

**Tabla 5.** Costos de miel de quillay en Chile.

| **Tipo de Miel** | **Marca** | **Gramaje** | **Precio unitario** | **Lugar de adquisición** |
|---|---|---|---|---|
| quillay | Terra Andes | 400 gr | $4.990<br>$4.590 | Jumbo (62)<br>Pronamed.cl (63) |
| quillay | Bosque Miel | 250 gr<br>500 gr | $2.090<br>$3.140 | Tiendamundorural.cl (64) |

Para contextualizar, el uso de la miel como efecto profiláctico es más económica que la suplementación de glutamina, ya que, si estimamos 45 ml de miel al día para usarlo como tratamiento profiláctico, tiene un costo aproximado de $561 diarios. Si hacemos el cálculo mensual, aproximadamente se gastaría $16.830.

### 5.4 Efectos adversos

Los efectos nocivos de la miel se relacionan con los componentes naturales de esta o por la presencia de contaminantes. La anafilaxia en los pacientes que consumen la miel se puede deber al origen floral, el polen y las secreciones de las glándulas de las abejas para la fabricación de la miel. Sin embargo, la

literatura no menciona alergias relacionadas con la miel proveniente del árbol de quillay. También, se pueden producir intoxicaciones por la presencia de *Clostridium botulinum*, la cual es una bacteria que produce una neurotoxina y ha sido definida por la OMS como una enfermedad grave y mortal, ya que produce parálisis flácida descendente, produciendo una insuficiencia respiratoria (65). Otro factor que puede producir un efecto adverso, es la presencia de químicos ambientales (ATB, pesticidas, metales pesados, polución). Sin embargo, la miel se puede hacer segura si se esteriliza con radiación gamma, ya que se destruyen las esporas del *Clostridium botulinum*, conservando sus características biológicas y enzimáticas. Es por esto que antes de utilizar la miel en los pacientes, se debe someter a radiación para evitar el riesgo de infecciones en los pacientes con cáncer, que tras someterse al tratamiento oncológico (quimioterapia y radioterapia) tienden a generar mucositis y pancitopenia, que en consecuencia produce inmunosupresión (66).

Cabe destacar que la miel no es un medio favorable para generar el *Clostridium botulinum*, ya que sólo es un vehículo donde se encuentran las esporas de esta bacteria, las cuales son transportadas por las abejas. Es por esto que el botulismo en la población adulta por consumo de miel es infrecuente, ya que las esporas de la miel no pueden germinar en su tracto gastrointestinal, ya que las esporas de la bacteria *Clostridium botulinum* que se podrían encontrar en la miel, sólo proliferan en los lactantes menores de 1 año, porque su microflora intestinal es inmadura y su producción de ácidos biliares es menor, lo que favorece la germinación de las esporas y la producción de toxinas botulínicas, provocando el botulismo infantil. Si bien existen otros 2 tipos de botulismo, el cual es el botulismo de heridas, este sólo se genera en heridas de gran tamaño que estén en un medio anaeróbico y el otro es el botulismo transmitido por lo alimentos, en donde las toxinas botulínicas son producidas en el propio alimento y al momento de consumir el alimento contaminado, se contrae la enfermedad. Los alimentos más propensos a transmitir este tipo de botulismo, son las conservas caseras y los enlatados (67).

En Chile, existe el programa sello manos campesinas que fue hecho en conjunto con organizaciones campesinas, la Universidad de Chile e INDAP (Instituto de Desarrollo Agropecuario) del Ministerio de Agricultura. “Este programa busca distinguir dentro del mercado que los productos de la Agricultura Familiar Campesina (AFC) fueron realizados por pequeños productores chilenos. Además, permite garantizar que estos productos cumplan con los estándares de calidad, producción e inocuidad. Esto quiere decir que los productos que tengan el sello manos campesinas, cumplen con la acreditación de atributos como: tener origen campesino, ser un producto artesanal, fomentar el comercio de los pequeños productores y que sean inocuos, cumpliendo con la normativa legal vigente sanitaria” (68). La normativa legal vigente hace referencia al Codex Alimentarius, el cual específica la composición y los factores de calidad de la miel, mencionando que:

“La miel vendida como tal no deberá contener ningún ingrediente adicional, incluidos los aditivos alimentarios, ni tampoco adición alguna que no sea miel. La miel no deberá contener ninguna materia, sabor, aroma o mancha objetable que hayan sido absorbidas durante su procesamiento y almacenamiento” (69). Respecto a los contaminantes menciona que “la miel estará exenta de metales pesados en cantidades que pueden constituir un peligro para la salud humana. Los productos regulados por la presente norma deberán ajustarse a los niveles máximos para metales pesados” (69). Además, menciona que los “residuos de plaguicidas y medicamentos veterinarios se deberá ajustar a los límites máximos de residuos para la miel” (69). Por otro lado, también menciona la higiene en la elaboración, donde se debe preparar y manipular en base al código internacional recomendado de prácticas, principios generales de higiene de los alimentos, códigos de prácticas de higiene, entre otros códigos (69). Dentro de los productos que pueden ser acreditados con este sello manos campesinas, es la miel (68).

## CAPÍTULO 6: METODOLOGÍA

### 6.1 Hipótesis

H0: No existe diferencia entre el uso de glutamina y miel para retardar la aparición y disminuir la severidad de la mucositis oral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

H1: Existe diferencia entre el uso de glutamina y miel para retardar la aparición y disminuir la severidad de la mucositis oral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

### 6.2 Objetivo General

Reconocer el uso de la miel como uso alternativo de la glutamina en el tratamiento profiláctico de la mucositis secundaria al tratamiento antineoplásico en el paciente con cáncer de cabeza y cuello.

### 6.3 Objetivos específicos

- Categorizar la sintomatología oral de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, tanto de los pacientes que reciben miel y el grupo que recibe glutamina, según la escala de severidad de mucositis (OMS).
- Cuantificar el número de pacientes con cáncer de cabeza y cuello sin sintomatología oral posterior al tratamiento oncológico, tanto de los pacientes que reciben miel y el grupo que recibe glutamina.
- Cuantificar el tiempo de aparición de la mucositis oral en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello secundario al tratamiento oncológico, tanto de los pacientes que reciben miel y el grupo que recibe glutamina.

### 6.4 Diseño metodológico

Este será un ensayo clínico aleatorizado y comparativo. Al seleccionar a los participantes de forma aleatoria, podemos asegurar que la muestra será

representativa (todos tienen la misma posibilidad de ser elegidos) e independiente (la selección de un individuo no influye en la selección de otros).
Esta muestra se seleccionará en la Fundación Arturo López Pérez (FALP) que es un centro de diagnóstico y tratamiento para los pacientes oncológicos y además cuenta con un área de investigación y docencia en esta patología para mejorar tratamientos y protocolos. Las evaluaciones a cada paciente la realizaremos por un periodo de 14 semanas que es el periodo de duración del tratamiento con glutamina en pacientes.
En el estudio se incluirán 88 pacientes de sexo femenino y masculino entre 45 y 65 años con cáncer de cabeza y cuello, que tengan indicación de radioterapia y quimioterapia ambulatoria como tratamiento oncológico, deberán tener un IMC entre 18,5-27,9 $kg/m^2$ y deben estar estables hemodinámicamente para poder recibir nutrición oral. Además, cada paciente deberá leer y firmar un consentimiento informado de forma voluntaria (Anexo n°1) que será entregado antes de que se decida su inclusión en el estudio. Cabe destacar que se deberá contar con la aprobación del comité ético de la fundación y de las autoridades sanitarias correspondientes antes de poder realizar el estudio.
Se establecerán dos grupos de estudio según el soporte nutricional que recibirán: grupo suplementado con glutamina y un grupo con suplemento de miel de quillay. Ambos grupos deberán recibir el soporte en los mismos horarios establecidos, vía oral. Las dosis serán las siguientes:
→ Un grupo recibirá glutamina (Glutapak 10) según los requerimientos de cada paciente durante 14 semanas, que es el periodo que dura el tratamiento estándar con la glutamina en la mucositis. Las dosis serán administradas 1 hora antes y 1 hora después de la terapia oncológica, y antes de dormir. Se pedirá a los pacientes que realicen un enjuague con la glutamina durante 20 segundos antes de tragar la dosis.
→ Un grupo recibirá 15 ml de miel de quillay por vez disuelta en agua destilada (100 ml) durante 14 semanas. La dosis será de tipo colutorio, por lo que se deberá hacer un enjuague de 20 segundos 1 hora antes y 1 hora después de cada terapia oncológica y antes de ir a dormir.

Para la evaluación del estado nutricional se deberán realizar las mediciones de la tabla 6:

**Tabla 6**. Evaluaciones a realizar a los pacientes

| | |
|---|---|
| **Mediciones antropométricas** | - Peso<br>- Talla<br>- Índice de masa corporal (IMC)<br>- Pliegue cutáneo tricipital (PCT)<br>- Circunferencia de brazo (CB) |
| **Exámenes bioquímicos** | - Recuentos de linfocitos<br>- Proteínas totales<br>- Transferrina<br>- Albúmina<br>- PCR<br>- Creatinina<br>- NUU |

Estos se deberán ir evaluando cada semana y se deberá aplicar en complemento evaluación global subjetiva generada por el paciente (VGS:GP) (Anexo n°2), ya que esta se caracteriza por tener una sensibilidad del 96-98% y especificidad del 82-83% en pacientes oncológicos.

Para la selección de los pacientes se utilizarán los criterios abordados en la tabla 7:

**Tabla 7.** Criterios de inclusión y exclusión

| **Criterios inclusión** | **Criterios exclusión** |
|---|---|
| Adultos 45-65 años | Caquéxicos |
| Hemodinámicamente estable | Terapia paliativa |
| Sin mucositis | RAN Moderada a Severa |
| Estado nutricional normal | Neutropenia febril |
| Indicación de terapia oncológica ambulatoria (quimioterapia y radioterapia). | Alergia a la miel |
| Clasificación TNM<br>T1-T4, N1-N3, M0 y M1 | Pacientes con insuficiencia hepática (hiperamonemia y encefalopatía) |
| Cáncer de cabeza y cuello | Intolerancia hereditaria a la fructosa<br>Deficiencia de fructosa 1-6-difosfatasa |
| Sin comorbilidades asociadas | Celíacos (prolina) |
| RAN leve | |

- **Población y muestra:**

Población Santiago: 7.112.808 → Mujeres= 3.650.541

→ Hombres= 3.462.267

**Muestra:**

Entre los periodos 2003-2007, la incidencia estimada de cáncer oral y faringe fue de 3,2 casos nuevos por 100.000 habitantes en el caso de los hombres y de 1,2 casos nuevos por 100.000 para las mujeres. Utilizaremos estos datos ya que no hay registros actualizados sobre la incidencia de cáncer de cabeza y cuello en Chile y porque tampoco se ha actualizado la relación de incidencia entre hombres y mujeres

La población de referencia será la población de Santiago, y a ésta le aplicaremos la relación establecida entre los años 2003-2007 según sexo:

→ Mujeres: 3.650.541 / 100.000 = 36,50541

36,5 x 1,2 (factor mujeres por cada 100.000 habitantes) = 44 Mujeres

→ Hombres: 3.462.267 / 100.000 = 34,62267

34,6 x 3,2 (factor hombres por cada 100.000 habitantes) = 111 hombres

| | |
|---|---|
| Mujeres | 44 |
| Hombres | 111 |

| |
|---|
| Población: 155 personas |

$$n = \frac{N \times Z_a^{\,2} \times p \times q}{d^2 \times (N-1) + Z_a^{\,2} \times p \times q} \quad (70)$$

Esta fórmula se utiliza cuando se sabe el tamaño de la población

$$n = \frac{155 * 1{,}96^2 * 0{,}05 * 0{,}95}{0{,}03^2 * (155-1) + 1{,}96^2 * 0{,}05 * 0{,}95}$$

$$n = \frac{28{,}28378}{0{,}1386 + 0{,}182476}$$

$$n = 88$$

Para que nuestra muestra sea significativa se necesitan 88 pacientes. Estos 88 pacientes, los dividiremos de forma aleatoria en igual cantidad en dos ramas, mediante un programa randomizado computarizado. Una rama será con suplementación con glutamina (Grupo A) y la otra será con miel de quillay (Grupo B)

Estos grupos serán evaluados durante 14 semanas (tratamiento estándar de la glutamina) y se cuantificara el número de casos con categorías de mucositis M0, M1, M2, M3 o M4 cada semana. Estas evaluaciones serán realizadas pre tratamiento oncológico (t 0) en donde se administrará glutamina (Grupo A) y miel de quillay (Grupo B) a los pacientes para poder cuantificar el efecto profiláctico sobre la aparición de la mucositis. Los grados de mucositis se clasificarán como mucositis grado 0 (M0), mucositis grado 1 (M1), mucositis grado 2 (M2), mucositis grado 3 (M3), mucositis grado 4 (M4). Las evaluaciones posteriores se realizarán cuando los pacientes estén siendo sometidos a la terapia oncológica a los 7 días (T1),14 días (T2), 21 días (T3), 28 días (T4), 35 días (T5) y 42 días (T6), 49 (T7), 56 días (T8), 63 días (T9), 70 días (T10), y posterior a la terapia oncológica a los 77 días (T11), 84 días (T12), 91 días (T13), 98 días (T14), ya que la mucositis puede aparecer dentro de 4 semanas posterior a la terapia. Estos datos serán tabulados en una tabla de frecuencia y se sumarán los casos de los distintos grados de mucositis

durante las 14 semanas. Los valores de las sumatorias se van a agregar posteriormente en la tabla 8, la cual es la de contingencia de las frecuencias observadas.

**Tabla 8.** Tabla de contingencia de las frecuencias observadas con glutamina.

| | T0 | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 | T7 | T8 | T9 | T10 | T11 | T12 | T13 | T14 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| M 0 | | | | | | | | | | | | | | | | Σ (1) |
| M 1 | | | | | | | | | | | | | | | | Σ (2) |
| M 2 | | | | | | | | | | | | | | | | Σ (3) |
| M 3 | | | | | | | | | | | | | | | | Σ (4) |
| M 4 | | | | | | | | | | | | | | | | Σ (5) |

**Tabla 8.** Tabla de contingencia de las frecuencias observadas con miel de quillay

| | T0 | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 | T7 | T8 | T9 | T10 | T11 | T12 | T13 | T14 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| M 0 | | | | | | | | | | | | | | | | Σ (6) |
| M 1 | | | | | | | | | | | | | | | | Σ (7) |
| M 2 | | | | | | | | | | | | | | | | Σ (8) |
| M 3 | | | | | | | | | | | | | | | | Σ (9) |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| M 4 | | | | | | | | | | | | | | | | Σ (10) |

Cuando tengamos ese valor, aplicaremos una prueba chi$^2$ (71) con el fin de obtener la medida de desigualdad entre las frecuencias observadas en nuestro ensayo clínico y las frecuencias esperadas.

$$X^2 = \frac{(o_1 - e_1)^2}{e_1} + \frac{(o_2 - e_2)^2}{e_2} + \ldots\ldots\ldots + \frac{(o_n - e_n)}{e_n} = \sum_{n=1}^{k} \frac{(o_n - e_n)}{e_n}$$

Realizaremos dos tablas de contingencia con 5 columnas (k) con los grados de mucositis y dos filas (h) de glutamina y miel de quillay. La tabla 9 tendrá las frecuencias observadas de la sumatoria de todos los casos de pacientes que cursaron con distintos grados de mucositis durante 14 semanas (con los tratamientos de glutamina y miel de quillay) y estos datos se ubicaran en celdas. La sumatoria de las columnas y filas de esta tabla nos arrojará las frecuencias marginales.

La tabla 10, tendrá la frecuencia esperada, ya que queremos ver si el número de casos de pacientes con mucositis difiere o no del tipo de tratamiento, que en este caso sería glutamina o miel de quillay. Para obtener los datos esperados y ubicarlos en la celda correspondiente de las frecuencias esperadas, realizaremos una regla de tres. En cada caso se multiplicarán los totales marginales de cada celda en particular de la tabla 9 y se dividirá por la sumatoria de las frecuencias marginales de la glutamina y miel de quillay. De esta forma obtendremos la frecuencia esperada de la tabla 10.

**Tabla 9.** Tabla contingencia, frecuencias observadas

| | M0 | M1 | M2 | M3 | M4 | Total marginal |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Glutamina | Σ (1) | Σ (2) | Σ (3) | Σ (4) | Σ (5) | Σ G |
| Miel Quillay | Σ (6) | Σ (7) | Σ (8) | Σ (9) | Σ (10) | Σ M |
| Total marginal | Σ M0 | Σ M1 | Σ M2 | Σ M3 | Σ M4 | Σ G y M |

Esta tabla contiene las sumatorias de todos los casos de pacientes que cursaron con distintos grados de mucositis durante las 14 semanas, que se encuentran en las tablas de frecuencia de glutamina y miel.

Ej: Σ (1) corresponde a todos los casos de mucositis grado 0 (M0) que se presentaron en los pacientes durante las 14 semanas en el grupo con glutamina.

*Σ M0: Corresponde a la sumatoria de todos los casos de pacientes que cursaron con mucositis grado 0 (M0) en los grupos de glutamina y miel de quillay.

*Σ G y M: Corresponde a la sumatoria de todos los casos que cursaron con distintos grados de mucositis (M0-M4) durante las 14 semanas en el grupo de glutamina y en el grupo de miel de quillay

**Tabla 10:** Frecuencias esperadas

| | M0 | M1 | M2 | M3 | M4 |
|---|---|---|---|---|---|
| Glutamina | A | C | E | G | I |
| Miel quillay | B | D | F | H | J |

Para obtener los datos esperados y ubicarlos en la celda correspondiente se debe realizar una regla de tres. En cada caso se multiplicarán los totales marginales de cada celda en particular de la tabla 9 y se dividirá por la sumatoria de las frecuencias marginales. Esto se debe realizar en cada celda:

Ej: Para obtener el valor de la frecuencia A se debe multiplicar el total marginal Σ M0 con el total marginal Σ G y dividirlo por la sumatoria de las frecuencias marginales de glutamina y miel de quillay (Σ G y M). Para obtener el valor de la frecuencia B se debe multiplicar el total marginal Σ M0 con el total marginal Σ M y dividirlo por la sumatoria de las frecuencias marginales de glutamina y miel de quillay (Σ G y M).

Cuando se obtengan las frecuencias esperadas de cada celda, se deberá estimar el valor de la $Chi^2$ de este estudio con la siguiente fórmula

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^{n} \sum_{j=1}^{n} \frac{\left(O_{ij} - E_{ij}\right)}{E_{ij}}$$

Al obtener el Chi$^2$ calculado, calcularemos los grados de libertad y elegiremos un valor de alfa. Los grados de libertad (g.l) corresponden al número de filas -1 y el número de columnas -1.

g.l= (2-1) (5-1)= 4

Obtenido el valor de los g.l se debe buscar en la tabla de la chi2 (Anexo n°3) el valor de Chi2 teórico o crítico para el alfa que elegimos.

Al obtener el valor, debemos comparar el valor de chi2 calculado versus el chi2 teórico. Si el valor de Chi2 calculado es menor que el chi2 teórico, se acepta H0 y se rechaza H1. También cuando agreguemos los datos a excel y obtengamos el valor de P value, lo compararemos con el valor de alfa que elegimos. Si el valor de P value es mayor que el valor de alfa, se acepta H0 y se rechaza H1.

Otra evaluación que realizaremos es comparar el tiempo de aparición de la mucositis en el grupo de glutamina y en el grupo de la miel de quillay.

Cada semana iremos evaluando cuántos casos nuevos de mucositis van apareciendo y los iremos descontando del total de pacientes de cada uno de los grupos de forma excluyente hasta alcanzar 44 casos respectivamente. Estos casos se anotarán en la columna $fi\,M1$. Luego en la columna $fi * xi$, multiplicaremos los casos de mucositis 1 por la semana respectiva. Para sacar el promedio de aparición de la mucositis en cada uno de los grupos, haremos una sumatoria de las frecuencias de los casos por semana y los dividiremos por el número total de pacientes. Tras obtener el promedio, en la columna $(xi - media)^2$, se restará la semana respectiva por el promedio en cada una de las filas. En la columna $fi\ (xi - media)^2$ multiplicaremos el resultado obtenido de la columna anterior por la frecuencia en cada una de las filas y luego sumaremos los resultados hasta obtener un total. Luego obtendremos la varianza con la siguiente fórmula (71).

$$s^2 = \frac{\sum f(X - \bar{X})^2}{\sum f}$$

La desviación estándar la obtendremos al aplicar la raíz cuadrada a la varianza, y esto nos permitirá saber qué tan dispersos se encuentran los datos. Todo esto se deberá realizar en el grupo de la glutamina y de la miel de quillay, como se puede apreciar en la tabla 11.

**Tabla 11.** Tablas de grupos con glutamina y miel de quillay.

**Glutamina**

| $Semanas\ (xi)$ | $fi\ M1$ | $fi * xi$ | $(xi - media)^2$ | $fi\ (xi - media)^2$ |
|---|---|---|---|---|
| 1 | | | | |
| 2 | | | | |
| 3 | | | | |
| 4 | | | | |
| 5 | | | | |
| 6 | | | | |
| ... | | | | |
| Total | | | | |

$\bar{x}$ =

$S^2\ (G)$=

$S$ =

**Miel de quillay**

| $Semanas\ (xi)$ | $fi\ M1$ | $fi * xi$ | $(xi - media)^2$ | $fi\ (xi - media)^2$ |
|---|---|---|---|---|
| 1 | | | | |
| 2 | | | | |
| 3 | | | | |
| 4 | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 5 | | | | |
| 6 | | | | |
| ... | | | | |
| Total | | | | |

$\bar{x}$ =

$S^2\ (MQ)$=

$S$ =

Para comprobar si la diferencia que existe entre las dos medias de los grupos de la glutamina y de la miel es debida a que realmente es más efectiva una versus la otra o bien, si las diferencias observadas se podrían explicar simplemente por azar. Para resolver el problema aplicamos la expresión de la t de Student (71). Para poder realizar este cálculo debemos restar las medias del grupo de la glutamina y del grupo de la miel de quillay y dividir este resultado por el Error Estándar Diferencia Medias (EEDM)

$$\frac{\bar{x}\ Glutamina - \bar{x}\ Miel\ de\ Quillay}{EEDM}$$

$$EEDM = s_p\sqrt{\frac{1}{n}+\frac{1}{m}} \qquad s_p^2 = \frac{(n-1)s_1^2+(m-1)s_2^2}{(n-1)+(m-1)}$$

$n =$ Total de pacientes en el grupo con glutamina

$m =$ Total de pacientes en el grupo con miel de quillay

$S1^2$= varianza del grupo con glutamina

$S2^2$= varianza del grupo con miel de quillay

Al obtener el resultado de la t de Student (t de Student calculada), debemos asignar un valor a alfa (0,05) y calcular los grados de libertad (g.l) que en este caso sería:

$$n\ (44)\ +\ m\ (44)\ -\ 2\ = 78\ g.l$$

Luego nos iremos a la tabla de t de Student (78, 0,025) y veremos el valor que corresponde con un alfa de 0,025 con 78 g.l. Tras obtener este valor, compararemos el valor de la t de Student calculada versus la t de Student de la tabla. Si el valor de la t de Student calculada es menor a la t de Student de la tabla (Anexo n°4), se acepta H0 y se rechaza H1.

Para que este ensayo clínico pueda ser considerado ético, debe cumplir con los 7 principios de Emanuel, Wendler y Grady (72):

1. Valor de la investigación: ser un aporte al conocimiento científico
2. Validez científica: debe contar con una metodología rigurosa
3. Selección equitativa de los sujetos: se debe evitar la discriminación y distribuir los posibles beneficios de los resultados en todos los pacientes.
4. Una proporción favorable riesgo beneficio: se deben minimizar todos los riesgos, aumentar los beneficios potenciales
5. Revisión independiente: individuos externos deben evaluar el ensayo clínico con el fin de aprobar, mejorar o reprobarla.
6. Consentimiento informado: se debe informar al paciente sobre el ensayo clínico y el consentimiento debe ser voluntario
7. Respeto por los sujetos inscritos: se debe supervisar el bienestar de los pacientes, proteger su privacidad y respetar la decisión de retirarse del ensayo (72).

## DISCUSIÓN

La inexistente actualización de datos sobre la epidemiología del cáncer de cabeza y cuello genera grandes vacíos en el aspecto investigativo, ya que para poder realizar esta metodología tuvimos que hacer una proyección de los posibles casos de pacientes con un tipo de cáncer de cabeza y cuello del año 2007. Estos datos para la proyección son sacados de los únicos registros poblacionales de cáncer que corresponden a 3 regiones de Chile (Biobío, Antofagasta y de los Ríos), por lo que no son representativos a nivel nacional, ya que el cáncer va en aumento en nuestro país. Actualizar los datos

epidemiológicos no tan solo es fundamental para realizar investigaciones representativas que beneficien a la población, sino que también ayudará a saber qué tipos de cáncer van en aumento y cuál es el que genera mayor mortalidad. Además, permitirá que los recursos económicos se distribuyan de manera eficiente y equitativa acorde a las enfermedades más prevalentes en el país.

Si la hipótesis nula (H0) se confirma, sería un gran avance para la población en general que padece cáncer, ya que la complicación más frecuente es la mucositis. Si la miel de quillay tiene los mismos efectos que la glutamina para prevenir la aparición de la mucositis sería un enorme beneficio en términos económicos. La glutamina si bien es efectiva, esta es costosa, teniendo un valor promedio de $216.000 mensuales, mientras que, si se utiliza la miel de quillay, en promedio costaría mensualmente $16.000, generando que la miel tenga una buena relación costo-beneficio.

## CONCLUSIÓN

Se debe tener en claro que tanto la dosis como la duración y el tipo de terapia antineoplásica utilizada, influenciará en la gravedad y duración de la mucositis, siendo esta una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes oncológicos. La terapia de por sí ya es costosa, teniendo un valor que rodea los $300.000 por ciclo. Si a esto le sumamos el costo de la glutamina, la cual es una alternativa efectiva para la prevención y tratamiento de la mucositis, mensualmente se estiman $216.000 extras. Esto demuestra que los pacientes oncológicos deben desembolsar grandes cantidades de dinero para luchar contra el cáncer. No obstante, existen instituciones como la FALP que ayuda a costear estos tratamientos, pero aún así, sigue siendo un gran gasto para los pacientes. Las investigaciones en donde se utilizaba la miel para tratar las heridas de los pacientes quemados, abrió una ventana a nuevas propuestas de tratamiento para la mucositis oral causada por la radio y quimioterapia. Sin embargo, los estudios con mieles chilenas en pacientes con cáncer son escasos. Es por esto que nos enfocamos en la utilización de la miel de quillay, la cual es una miel chilena que tiene propiedades antimicrobianas y

antiinflamatorias como las demás mieles. Comparar los efectos preventivos de la aparición de la mucositis oral con la glutamina y la miel de quillay, ayudaría a los pacientes a tener una alternativa económica y de fácil adquisición, mejorando la calidad de vida de los pacientes oncológicos. Es importante destacar que el cáncer es la segunda causa de muerte en nuestro país, estimándose que para el año 2020 será la primera causa de defunciones, desplazando a las enfermedades cardiovasculares. La información respecto a la epidemiología del cáncer de cabeza y cuello está en deuda, ya que los datos no están actualizados y no reflejan la situación actual en Chile. Esto genera problemas al momento de realizar una investigación, porque se deben hacer proyecciones de los posibles pacientes que padecen cáncer de cabeza y cuello hoy en día, provocando que la muestra no sea representativa. Si queremos que la salud pública y privada sea efectiva, no deben existir estas falencias en los datos epidemiológicos porque no se cuantifica la realidad chilena.

**BIBLIOGRAFÍA**


1. MINSAL. Estrategia nacional de cáncer. Chile 2016 [Internet]. Santiago; 2016 [cited 2018 Oct 24]. Available from: http://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/10/Estrategia-Nacional-de-Cancer-version-consulta-publica.pdf

2. INE. Síntesis de resultados: Censo 2017 [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 24]. Available from: http://www.censo2017.cl/descargas/home/sintesis-de-resultados-censo2017.pdf

3. Vinés E, Orellana M, Bravo C, Jofré D. Manejo del cáncer de cabeza y cuello: ¿Radioterapia a quién, cuándo y por qué? Rev Otorrinolaringol y cirugía cabeza y cuello [Internet]. Sociedad chilena de otorrinolaringología, medicina y cirugía de cabeza y cuello; 2017 Mar [cited 2018 Oct 24];77(1):81–90. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162017000100013&lng=en&nrm=iso&tlng=en

4. Hashibe M, Brennan P, Chuang S, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. American Association for Cancer Research; 2009 Feb 1 [cited 2018 Oct 25];18(2):541–50. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19190158

5. Young D, Xiao C, Murphy B, Moore M, Fakhry C. Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV). [Internet]. 2015 Aug [cited 2018 Oct 25];51(8):727–30. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1368837515001827

6. MINSAL. Encuesta nacional de salud 2016-2017 [Internet]. Chile 2018 [cited 2018 Oct 24]. p. 61. Available from: http://www.minsal.cl/wp-content/uploads

7. Carcamo M, Campo V, Behrmann D, Celedón C, Alvear A, Vásquez P, et al. Cáncer de cabeza y cuello: validación de cuestionario QLQ-H&N35. Rev Med Chil [Internet]. 2018 May [cited 2018 Nov 25];146(5):578–84. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018000500578&lng=en&nrm=iso&tlng=en

8. Cárcamo M. Epidemiología y generalidades del tumor de cabeza y cuello. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2018 Nov 25];29(4):388–96. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864018300920

9. Contreras W, Venegas B. Virus papiloma humano en cáncer oral y orofaríngeo: Revisión de la Literatura. Int J Odontostomatol [Internet]. 2015 Dec [cited 2018 Nov 25];9(3):427–35. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2015000300012&lng=en&nrm=iso&tlng=en

10. Herrera C, Kuhn L, Rosso R. Tendencia de la mortalidad por cáncer en Chile según diferencias por nivel educacional, 2000-2010 [Internet]. Vol. 37, Rev Panam Salud Publica. 2015 [cited 2018 Oct 24]. Available from: https://www.paho.org/journal/index.php?option=com_docman&view=download&alias=852-tendencia-de-la-mortalidad-por-cancer-en-chile-segun-diferencias-por-nivel-educacional-2000-2010&category_slug=pdfs-january-2015&Itemid=847&lang=en

11. ISAPRES de Chile. Atención y tratamiento del cáncer en Chile [Internet]. Santiago; 2017 [cited 2018 Nov 25]. Available from: www.isapre.cl

12. 1. Modelo de salud FALP - Fundación Arturo López Pérez [Internet]. [cited 2018 Nov 25]. Available from: https://www.institutoncologicofalp.cl/fundacion/modelo-de-salud-falp/

13. Requisitos de ingreso a convenio oncológico FALP - Fundación Arturo López Pérez [Internet]. [cited 2018 Nov 25]. Available from: https://www.institutoncologicofalp.cl/convenio-oncologico/requisitos/

14. Beneficios - Fundación Arturo López Pérez [Internet]. [cited 2018 Nov 25]. Available from: https://www.institutoncologicofalp.cl/convenio-oncologico/beneficios-de-convenio-oncologico-falp/

15. Grossman S, Mattson C. Porth fisiopatología. 9°. Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 161-163 p.
16. Grossman S, Mattson C. Porth. fisiopatología. 9°. Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 165-166 p.
17. Grossman S, Mattson C. Porth. fisiopatología. 9°. Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 179 p.
18. Mahan L, Escott S, Raymond J. Krause Dietoterapia. 13°. S.A. ELSEVIER ESPAÑA; 2012. 833-835 p.
19. Grossman S, Mattson C. Porth. fisiopatología. 9°. Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 171 p.
20. Mahan L, Escott S, Raymond J. Krause Dietoterapia. 13°. S.A. ELSEVIER ESPAÑA; 2012. 839-841 p.
21. Remedios A, Cutiño M, Pérez Z, Pérez A. Papel de la reprogramación metabólica en la carcinogénesis. Correo científico médico de Holguín [Internet]. 2016;20(2):292–304. Available from: http://scielo.sld.cu/pdf/ccm/v20n2/ccm07216.pdf
22. Herrera N, Martínez F, Mejía E. Warburg effect: the right hand in the development of cancer [Internet]. Vol. 20, Rev Esp Méd Quir. México; 2015 [cited 2018 Oct 24]. Available from: http://www.redalyc.org/pdf/473/47345917008.pdf
23. Bórquez J, Montes N, Díaz E. Combatiendo el metabolismo de las células cancerosas mediante la activación de SIRT3 y el ejercicio físico. Rev Med Chil [Internet]. Sociedad Médica de Santiago; 2018 Jun [cited 2018 Oct 24];146(6):762–9. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018000600762&lng=en&nrm=iso&tlng=en
24. Grossman S, Mattson C. Porth. fisiopatología. 9°. Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 183-184 p.
25. Grossman S, Mattson C. Porth. fisiopatología. 9°. Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 184-185 p.
26. Plummer M, Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. Lancet Glob Heal [Internet]. 2016 Sep [cited 2018 Oct 24];4(9):e609–16. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X16301437

27. Ruiz G, Nervi B, Vargas A, Maíz A. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. Rev Med Chil [Internet]. Sociedad Médica de Santiago; 2011 Mar [cited 2018 Oct 24];139(3):373–81. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872011000300015&lng=en&nrm=iso&tlng=en

28. García P, Parejo J, Aliaga A, Pachón J, Serrano P, Pereira J. Nutrición y cáncer. Nutr Hosp [Internet]. 2012 [cited 2018 Oct 24];5. Available from: http://www.redalyc.org/pdf/3092/309226797003.pdf

29. Mahan L, Escott S, Raymond J. Krause Dietoterapia. 13°. S.A. ELSEVIER ESPAÑA; 2012. 849 p.

30. Grossman S, Mattson C. Porth. fisiopatología. 9°. Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 190-191 p.

31. Silvestre F, Puente A. Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral [Internet]. Vol. 24, Av. Odontoestomatol. 2008 [cited 2018 Oct 24]. Available from: http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v24n1/original11.pdf

32. Peña C, Manso A , González R, Santillán A, Febrero A, Ortega R. Cuidados de enfermería en la mucositis del paciente oncológico. Revisión de evidencias. Revista de enfermería [Internet]. Enfermeras. Hospital Universitario de Burgos. España; 2017 [cited 2018 Oct 24];11(2). Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2017000200007

33. MINSAL. Guía Clínica. Prevención de Mucositis Oral en personas con cáncer. [Internet]. Santiago; 2014 [cited 2018 Oct 24]. Available from: http://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GPC manejo lesiones mucosa oral_ dic 2014 (2).pdf

34. Silvestre F, Puente A. Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral. Av Odontoestomatol [Internet]. [publisher not identified]; 2008 [cited 2018 Oct 24];24(1):111–21. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852008000100012

35. Cuevas M, Echevarría E, Díaz C, Cuevas J. Tratamiento de la mucositis oral en pacientes oncológicos: Revisión de la literatura y experiencia en el Hospital General de México. Int J Odontostomatol [Internet]. Universidad de La Frontera; 2015 Aug [cited 2018 Nov 5];9(2):289–94. Available from:

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2015000200016&lng=en&nrm=iso&tlng=en

36. Tejada F, Ruiz M. Mucositis oral: decisiones sobre el cuidado bucal en pacientes sometidos a radioterapia y quimioterapia conforme a la evidencia Enfermería global. Enfermería Global [Internet]. 2010 [cited 2018 Nov 5];(18):0–0. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412010000100021

37. Mahood D, Dose A , Loprinzi C , Veeder M , Athmann L, Therneau T , et al. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. J Clin Oncol [Internet]. 1991 Mar [cited 2018 Nov 5];9(3):449–52. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1991.9.3.449

38. Katrancı N, Ovayolu N, Ovayolu O, Sevinc A. Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy – A randomized controlled trial. Eur J Oncol Nurs [Internet]. 2012 Sep [cited 2018 Nov 25];16(4):339–44. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911313

39. Castell P, Basté M, Creus M, Del Pino B, Gómez C, Gómez A, et al. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico. Farm Hosp [Internet]. 2001 [cited 2018 Nov 5];25(3°):139–49. Available from: https://www.sefh.es/fh/2001/n3/4.pdf

40. Bonet A, Grau T. La glutamina, un aminoácido casi indispensable en el enfermo crítico. Med Intensiva [Internet]. IDEPSA, International de Ediciones y Publicaciones, S.A; 2007 [cited 2018 Oct 25];31(7):402–6. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912007000700007

41. Ruiz G, Nervi B, Vargas A, Maíz A. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. Rev Med Chil [Internet]. Sociedad Médica de Santiago; 2011 Mar [cited 2018 Oct 24];139(3):373–81. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872011000300015&lng=en&nrm=iso&tlng=en

42. Gómez C, Canales M , Palma S, Paz R, Díaz J, Rodríguez D, et al. Intervención nutricional en el paciente oncohematológico. Nutr Hosp [Internet]. 2012 [cited 2018 Oct 25];27(3):669–80. Available from: http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/5863.pdf

43. Peña C, Manso A , González R, Santillán A, Febrero A, Ortega R. Cuidados de enfermería en la mucositis del paciente oncológico. Revisión de evidencias. Revista de enfermería [Internet]. Enfermeras. Hospital Universitario de Burgos. España; 2017 [cited 2018 Oct 24];11(2). Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2017000200007

44. López D. Eficacia de la glutamina como agente protector en la mucositis oral y radiodermitis inducida por la radioterapia o radio/quimioterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. Universidad de Sevilla; 2015.

45. Camblor M, Álvarez M, Bretón M, Pérez L, Madroño M, Peris M, et al. Soporte nutricional y nutrición parenteral en el paciente oncológico: informe de consenso de un grupo de expertos. Nutr Hosp [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 5]; Available from: http://dx.doi.org/10.20960/nh.1361

46. Skubitz M, Anderson M. Oral glutamine to prevent chemotherapy induced stomatitis: A pilot study. J Lab Clin Med [Internet]. 1996 Feb [cited 2018 Nov 6];127(2):223–8. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022214396900827

47. Thomsen M, Vitetta L. Adjunctive treatments for the prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced mucositis. Integr Cancer Ther [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 6]; Available from: https://sci-hub.tw/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30136590

48. Rubenstein E , Peterson E, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. Cancer [Internet]. 2004 May 1 [cited 2018 Nov 6];100(S9):2026–46. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15108223

49. Pachón J, Pererira J, Osorio G, Irles J, Serrano P, Quintana B, et al. Prevention of oral mucositis secondary to antineoplastic treatments in head and neck cancer by supplementation with oral glutamine. Nutr Hosp [Internet]. 2018 Feb 27 [cited 2018 Nov 6];35(2):428–33. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29756979

50. Uscátegui H. Inmunonutrición: Enfoque en el paciente quirúrgico. Rev Chil cirugía [Internet]. 2010 Feb [cited 2018 Nov 6];62(1):87–92. Available from:

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262010000100017&lng=en&nrm=iso&tlng=en

51. Rubio B, Chavarria S, Nava A, Rubio B. Inmunonutrición y cáncer [Internet]. Guadalajara, Jalisco, México.; 2015 [cited 2018 Nov 6]. Available from: www.medigraphic.org.mx

52. BIOMED. Alimentación (Suplementos Nutricionales) [Internet]. [cited 2018 Nov 6]. Available from: https://biomed.cl/producto/glutapak10-sachets-15-gramos-17048/

53. Cortés M, Vigil P, Montenegro G. The medicinal value of honey: a review on its benefits to human health, with a special focus on its effects on glycemic regulation. Cience Investig Agrar [Internet]. Pontificia Universidad Católica de Chile; 2011 Aug [cited 2018 Oct 25];38(2):303–17. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-16202011000200015&lng=en&nrm=iso&tlng=en

54. Cauich R, Ruiz J, Ortíz E, Segura M. Potencial antioxidante de la miel de Melipona beecheii y su relación con la salud: una revisión. Nutr Hosp [Internet]. 2015 [cited 2018 Oct 25];32(4):1432–42. Available from: http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v32n4/04revision04.pdf

55. Song J, Salcido R. Use of honey in wound care. Adv Skin Wound Care [Internet]. 2011 Jan [cited 2018 Oct 25];24(1):40–4. Available from: https://insights.ovid.com/crossref?an=00129334-201101000-00011

56. Cuevas M, Echevarría E, Díaz C, Cuevas J. Tratamiento de la mucositis oral en pacientes oncológicos: Revisión de la literatura y experiencia en el Hospital General de México. Int J Odontostomatol [Internet]. Universidad de La Frontera; 2015 Aug [cited 2018 Nov 5];9(2):289–94. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2015000200016&lng=en&nrm=iso&tlng=en

57. Schencke C, Vásquez B, Sandoval C, Sol M. El Rol de la miel en los procesos morfofisiológicos de reparación de heridas. Int J Morphol [Internet]. Sociedad Chilena de Anatomía; 2016 Mar [cited 2018 Oct 25];34(1):385–95. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022016000100056&lng=en&nrm=iso&tlng=en

58. Rao S, Hegde S, Rao P, Dinkar C, Thilakchand K, George T, et al. Honey mitigates radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients

without affecting the tumor response. Foods [Internet]. 2017 Sep 6 [cited 2018 Nov 6];6(9):77. Available from: http://www.mdpi.com/2304-8158/6/9/77

59. Amanat A, Ahmed A, Kazmi A, Aziz B.The effect of honey on radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients. Indian J Palliat Care [Internet]. Medknow Publications and Media Pvt. Ltd.; 2017 [cited 2018 Nov 6];23(3):317–20. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28827938

60. Montenegro G, Salas F, Peña R, Pizarro R. Actividad antibacteriana y antifúngica de mieles monoflorales de Quillaja saponaria, especie endémica de Chile. Phyton (B. Aires) [Internet]. 2009 Dic [citado 2018 Nov 09] ; 78( 2 ): 141-146. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-56572009000200010&lng=es.

61. Montenegro, G, Santander, F, Jara, C, Nuñez, G, Fredes, C. Actividad antioxidante y antimicrobiana de mieles monoflorales de plantas nativas chilenas. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas [Internet]. 2013;12(3):257-268. Recuperado de: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=85626383003

62. JUMBO. Miel terra [Internet]. [cited 2018 Nov 10]. Available from: https://nuevo.jumbo.cl/busca/?ft=mielterra

63. Pronamed. Pronamed, Productos naturales, ortopedia, belleza natural e insumos médicos [Internet]. [cited 2018 Nov 10]. Available from: http://www.pronamed.cl/alimentacion-saludable/productos-apicolas

64. Tienda Mundo Rural [Internet]. [cited 2018 Nov 10]. Available from: https://tiendamundorural.cl/v3/categoria-producto/delicias-campesinas/mieles/?gclid=CjwKCAiA_ZTfBRBjEiwAN6YG4bl4mW-Praw2NJHVdh35GdUqZfeFrLHHga_xqdqkJ1JpjzYUfSErNxoCnSIQAvD_BwE

65. Organización Mundial de la Salud. Botulismo [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 25]. Available from: http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/botulism

66. Israili Z H. Antimicrobial properties of honey. Am J Ther [Internet]. 2014 [cited 2018 Oct 25];21(4):304–23. Available from: http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00045391-201407000-00013

67. Botulismo [Internet]. 2010 [cited 2018 Nov 25]. Available from: http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/botulism-es.pdf

68. INDAP. Ministerio de Agricultura. Programa sello manos campesinas [Internet]. [cited 2018 Nov 10]. Available from: http://www.indap.gob.cl/introducción-sello-manos-campesinas

69. Norma para la miel codex stan 12-1981 [Internet]. 1981. [cited 2018 Nov 10]. Available from: http://www.fao.org/home/en/index.html

70. Normas APA. Fórmula para calcular la muestra de una población [Internet]. [cited 2018 Nov 25]. Available from: http://normasapa.net/formula-muestra-poblacion/

71.V. Metodología de la investigación científica y bioestadística para profesionales y estudiantes de ciencias de la salud. Santiago, Chile; 2009.

72. Emanuel E, Wendler D, Grady C. What Makes Clinical Research Ethical? [Internet]. [cited 2018 Nov 27]. Available from: www.jama.com

## ANEXOS

Anexo N° 1:

### Consentimiento informado de participación en proyecto de investigación

Soy _____.
Somos del establecimiento _____.
Queremos invitarlos a participar en nuestra investigación sobre las diferencias entre el uso de glutamina y miel de quillay chilena para el tratamiento preventivo de la mucositis oral (inflamación y úlceras a nivel de la boca), la cual es una complicación muy frecuente en los pacientes con cáncer sometidos a radioterapia y quimioterapia.
En este formulario de consentimiento informado les entregaremos la información necesaria para que sepa en detalle de que trata esta investigación. Su decisión no tiene que ser inmediata por lo que tendrá el tiempo que estime conveniente para decidir si quiere someterse o no a esta intervención. Cualquier duda que le surja, ya sea antes, durante o después de la intervención o de alguna palabra que no entienda, las puede comunicar sin problemas a los investigadores y doctores del equipo de investigación, que les responderán de la manera más sencilla y oportuna posible.

El propósito de este proyecto de investigación es poder encontrar una alternativa económica para prevenir la inflamación y úlceras del tubo digestivo que abarca desde la boca al ano (mucositis), afectando principalmente al área de la boca. Esta complicación se presenta en los pacientes con cáncer que son sometidos a radioterapia y quimioterapia. Para contextualizar, la glutamina es un aminoácido importante para el funcionamiento del sistema digestivo y esta se ve disminuida durante el cáncer afectando su estructura, provocando

inflamación y úlceras que causan mucho dolor en los pacientes e incapacidad para alimentarse. Es por esto que actualmente la suplementación con este aminoácido es beneficiosa para mejorar la inflamación y la cicatrización de estas úlceras provocadas por la radioterapia y quimioterapia. Pero la desventaja es que tiene un alto costo para los pacientes. Sin embargo, últimamente se han realizado estudios extranjeros donde se ha visto que la utilización de la miel (extranjeras) genera beneficios en la cicatrización de las úlceras provocadas por la terapia oncológica. Es por esto que nuestro objetivo está orientado en comparar los efectos que tiene la glutamina y la miel de quillay (miel chilena) en la prevención de esta complicación (mucositis) causada por la radioterapia y quimioterapia.

Actualmente el cáncer se encuentra como la segunda causa de muerte en Chile. La terapia para tratar al cáncer genera varias complicaciones, entre ellas la más común es la mucositis, esta se genera a nivel del tubo digestivo provocando inflamación y úlceras. Una de las alternativas utilizadas para tratar esta complicación es la glutamina, la cual ayuda a prevenir y disminuir la aparición de la mucositis, pero tiene un alto costo para el paciente. Sin embargo, se ha podido observar que la miel sería una posible alternativa para tratar la mucositis. Es por esto que la razón para realizar este estudio es para ver si la miel tiene la misma efectividad que la glutamina, siendo una alternativa más económica para los pacientes y de fácil adquisición.

**Tipo de intervención de investigación**

Esta investigación se realizará con dos grupos. El primer grupo será suplementado vía oral con glutamina y el segundo grupo se realizará un enjuague con miel de quillay. Ambos grupos deberán recibir la glutamina y la miel en los mismos horarios durante 3 semanas que es lo que dura la evaluación y la mucositis en promedio.

**Selección de participantes**

Estamos invitando a los pacientes adultos con cáncer de cabeza y cuello de la _____ para participar en la investigación de una nueva alternativa para prevenir la mucositis causada por la radioterapia y quimioterapia.

**Participación voluntaria**

La participación a esta investigación es totalmente voluntaria. Si usted decide participar y después cambia de opinión, usted no tendrá inconvenientes para poder dejar la investigación. Es importante que usted sepa que independiente de cual sea su decisión (ya sea que acepte o no participar), seguirá recibiendo los mismos servicios de la institución oncológica _____.

**Información sobre la miel de quillay:**

- El propósito de utilizar la miel es que se ha visto en estudios con pacientes quemados que la miel tiene propiedades cicatrizantes. Gracias a esos resultados favorables, se realizaron otros estudios donde se usaba la miel para tratar la mucositis, observando que la miel disminuye la gravedad de la mucositis mediante la cicatrización de las úlceras, gracias a sus propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias. Por otro lado, la suplementación con glutamina es una alternativa para mejorar la mucositis pero esta tiene un alto costo para el paciente. Es por esto que si comparamos el uso de glutamina y miel de quillay podremos observar si tienen los mismos efectos y esto sería beneficioso para los pacientes con cáncer con esta complicación, porque la miel es económica y de fácil adquisición.
- La miel de quillay es una miel chilena de fácil adquisición y bajo costo para los pacientes. Se han hecho estudios de la miel en pacientes con mucositis pero no hay investigaciones con la miel de quillay en pacientes con mucositis.

- El uso de la miel para esta investigación será como enjuague bucal para la mucositis oral de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Los posibles efectos adversos que pueden asociarse a la miel es la anafilaxia, la cual es una reacción alérgica que se manifiesta en todo el cuerpo, pero esta depende del origen floral de la miel. Esta reacción alérgica se asocia a los componentes naturales de la miel. Sin embargo, no existen estudios que mencionen casos de alergia con la miel de quillay. Otro factor que puede producir algún efecto adverso es la presencia de contaminantes como metales pesados, pesticidas o antibióticos, entre otros. También, se podrían producir intoxicaciones por la bacteria *Clostridium botulinum* generando el botulismo como enfermedad. Pero se debe destacar que la miel no es un medio favorable para el crecimiento de esta bacteria, ya que solo es un vehículo donde se encuentran las esporas (célula reproductora generada por la bacteria) transportadas por las abejas. Esto significa que en la población adulta no se generará Botulismo por la ingesta de miel, porque las esporas de la bacteria no pueden crecer dentro del organismo. Sólo pueden crecer y generar la enfermedad en los niños menores de 1 año que consumen miel, es por esto que en los lactantes se prohíbe el consumo de miel hasta el año porque su organismo poco desarrollado facilita su crecimiento y desarrollo. Por lo tanto, la miel no puede generar el botulismo en la población adulta y la miel de quillay a utilizar en esta investigación cumplirá con todos los requisitos de higiene entregados por el Codex Alimentarius (organismo que protege la salud de los consumidores). En la investigación se usará las mieles de quillay que contengan el sello manos campesinas, este es un programa que garantiza que el producto fue hecho por pequeños productores chilenos y que cumplen con las normas de cuidado e higiene en los alimentos entregado por el Codex Alimentarius.

**Procedimientos y protocolo**

Necesitamos comparar la glutamina y la miel para conocer si existen diferencias o no para el tratamiento preventivo de la mucositis oral en los

pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Esta investigación es importante para poder encontrar una alternativa económica para los pacientes con cáncer que tienen un alto riesgo de padecer la mucositis oral, ya que los tratamientos para prevenir y mejorar la inflamación y las úlceras causadas por la radio y quimioterapia son de alto costo (glutamina). Para lograrlo tendremos dos grupos de participantes de 44 personas cada grupo. Los participantes de cada grupo serán elegidos al azar, parecido a tirar una moneda al aire y ver si sale cara o sello. Ser elegido al azar tiene como objetivo que la elección de los participantes sea representativa, esto quiere decir todos tienen la misma posibilidad de ser elegidos para el uso de glutamina o miel.

A los participantes de un grupo se les dará Glutapak 10 (glutamina) de acuerdo a sus necesidades durante 3 semanas (que es lo que dura la mucositis), administrando la dosis 1 hora antes y 1 hora después de la terapia oncológica (radio y quimioterapia), y antes de dormir. Se pedirá a los pacientes que realicen un enjuague con la glutamina durante 20 segundos antes de tragar la dosis. Este es un tratamiento efectivo para ayudar a proteger y mejorar la salud de la cavidad oral y el tracto gastrointestinal y ayuda a reducir y prevenir los efectos colaterales asociados a la terapia antineoplásica.

Al otro grupo se les dará 15 ml de miel de quillay por vez disuelta en agua destilada (100 ml) durante 3 semanas que es el periodo promedio que dura la mucositis. La dosis será de tipo colutorio (esto quiere decir que será solo un enjuague y no hay que tragarla) por lo que se deberá hacer un enjuague de 20 segundos 1 hora antes y 1 hora después de cada terapia oncológica y antes de ir a dormir.

Ambos grupos deberán seguir una alimentación neutropénica, esto quiere decir todo cocido para garantizar que sea inofensivo y evitar infecciones por tener las defensas bajas. Además, se harán modificaciones en la consistencia, temperatura, cantidad y horarios de acuerdo a cada paciente. También, no hay que ingerir alimentos irritantes del tubo digestivo como el cigarrillo, alcohol, café, bebidas con gas, alimentos ácidos y salados. Evitar condimentos picantes como el ají, y evitar los alimentos con bordes filosos como galletas. Además,

los participantes deben seguir un protocolo de cuidados odontológicos y de higiene bucal para que no haya interferencias en los resultados del estudio.

Cabe destacar que a todos los participantes se les irá evaluando semanalmente de forma cuidadosa mediante mediciones como peso, talla (entre otras) y exámenes de laboratorio con el fin de asegurarse que no haya complicaciones que podrían estar relacionadas con el tratamiento y ver si la evolución del paciente se ve beneficiada por el tratamiento a investigar. Si usted tiene dudas o alguna preocupación sobre la investigación, por favor no dude en preguntar a los investigadores.

**Protocolo para la investigación clínica**

Para poder realizar la investigación los participantes deberán leer y firmar el consentimiento informado y aceptarlo de manera voluntaria antes de que se decida su inclusión en el estudio. Además, se deberá contar con la aprobación del comité ético de la institución _____ y de las autoridades sanitarias correspondientes antes de poder realizar el estudio. Para poder clasificar el estado del tubo digestivo antes y después de haber iniciado el tratamiento de radio o quimioterapia y el uso de glutamina y miel, se irá evaluando la evolución mediante la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ya que es la más utilizada en la investigación, ésta clasifica los cambios causados por los efectos tóxicos de la terapia oncológica en el tubo digestivo.

**Descripción del proceso**

**Para la elección de los participantes, deben cumplir con requisitos como:**

- Ser adultos entre 45-65 años
- Que se encuentren estables dentro de su enfermedad
- No deben presentar mucositis
- Deben tener indicación de quimioterapia y radioterapia
- Presentar cáncer de cabeza y cuello
- No debe tener otras enfermedades

- Ser miembros de la institución _____

Una vez que los pacientes cumplan los requisitos para entrar al estudio, lean y firmen de manera voluntaria para ingresar a la investigación, se establecerán dos grupos de estudio según el soporte nutricional que recibirán: grupo suplementado con glutamina y un grupo con suplemento de miel de quillay. Ambos grupos deberán recibir el soporte en los mismos horarios establecidos, vía oral durante 3 semanas que es lo que dura la mucositis en promedio. Las dosis serán las siguientes:

→ Un grupo recibirá 10 gr de glutamina (Glutapak 10) por vez durante 3 semanas que es el periodo promedio que dura la mucositis. Las dosis serán administradas según los requerimientos de cada paciente, administrando las dosis 1 hora antes y 1 hora después de la terapia oncológica, y antes de dormir. Se pedirá a los pacientes que realicen un enjuague con la glutamina durante 20 segundos antes de tragar la dosis.

→ Un grupo recibirá 15 ml de miel de quillay por vez disuelta en agua destilada (100 ml) durante 3 semanas que es el periodo promedio que dura la mucositis. La dosis será de tipo colutorio, por lo que se deberá hacer un enjuague de 20 segundos 1 hora antes y 1 hora después de cada terapia oncológica y antes de ir a dormir.

Ambos grupos serán evaluados durante 14 semanas y se contará los casos de mucositis según categoría de gravedad, desde el grado 0 (sin mucositis) hasta el grado 4 (grado más grave de mucositis) cada semana. La primera evaluación se realizará antes del tratamiento oncológico (radio y quimioterapia) donde se le dará glutamina al grupo A y miel de quillay al grupo B (semana 0). Esto es para poder cuantificar el efecto preventivo de la aparición de la mucositis oral (inflamación y úlceras a nivel de la boca hasta el ano). Posteriormente, una vez iniciada la terapia oncológica se irá evaluando cada 7 días durante 14 semanas. Las primeras 10 semanas es cuando el paciente está con la terapia oncológica y en conjunto con la suplementación de glutamina y miel iniciada en la semana 0. Al terminar el tratamiento oncológico se seguirá evaluando por 4 semanas más. Esto es porque la mucositis puede aparecer durante las 4

semanas posteriores al tratamiento oncológico. Esto nos da un total de 14 semanas de evaluación. Todo esto será evaluado en conjunto de mediciones como el peso, talla, índice de masa corporal (IMC), pliegue cutáneo, circunferencia de brazo, exámenes de laboratorio y de forma complementaria se realizará una Evaluación Global Subjetiva Generada por el Paciente (VGS:GP), el cual es una serie de preguntas y observación de aspectos clínicos que son respondidos por los investigadores y el propio paciente, con el fin de tener un seguimiento de la evolución de cada paciente y ver si hay mejoras o empeoramientos durante el tratamiento.

**Duración**

La investigación durará 15 semanas en total, tomando en cuenta la semana 0 (antes del tratamiento) y la semana 1 a 14, correspondientes al tratamiento y después del tratamiento. Durante este tiempo, es necesario que venga a la institución _____ cada 7 días para realizar las evaluaciones correspondientes respecto a su evolución. Cada evaluación realizada cada 7 días durará aproximadamente _____ . En total tendrá que venir 15 veces a la institución _____ durante 15 semanas. Una vez cumplidas las 15 semanas, se dará por finalizada la investigación.

**Efectos secundarios**

Como se mencionó anteriormente el efecto adverso más preocupante que podría ocurrir por la utilización de la miel es el botulismo. Sin embargo, esto no es posible que ocurra porque el crecimiento de las esporas de la bacteria *Clostridium botulinum* no pueden crecer en el organismo de una persona adulta. Sólo ocurre en los lactantes menores de 1 año, dado por su sistema digestivo poco desarrollado. Otras de las posibles complicaciones de la miel es la posible alergia al componente floral con la que fue hecha la miel, pero la literatura no menciona casos existentes de reacciones alérgicas frente al uso de miel de quillay. También está la presencia de contaminantes como antibióticos, metales pesados o plaguicidas, entre otros. Pero como se mencionó, sólo se utilizarán mieles que tengan el sello manos campesinas que

aseguran que el producto siguió con las normas actuales de inocuidad (inofensivo) dadas por el Codex Alimentarius, el cual es el organismo más importante en términos de seguridad alimentaria. De todas formas, se hará un seguimiento semanal para observar cualquier efecto no deseado tras la utilización de la miel de quillay. Siempre se le consultará si desea continuar con el tratamiento si es que presenta alguna sintomatología posiblemente causada por la miel, tomando medidas como la suspensión del tratamiento.

**Riesgos**

En caso de que el tratamiento del grupo con miel de quillay no genere los efectos esperados, como no prevenir la mucositis oral y no disminuir la gravedad de ésta al momento de presentarse como lo hace la glutamina, se le dará todos los cuidados correspondientes entregados por la institución _____ sin ningún costo. En caso que no se vea los efectos esperados se le entregará glutamina, para mejorar la inflamación y cicatrización de las úlceras provocadas por la terapia oncológica. Por consiguiente, la evaluación de los pacientes debe ser rigurosa y de forma semanal.

**Molestias**

Como se dijo anteriormente la única posible complicación que se relaciona directamente con el uso de la miel de quillay es la reacción alérgica, la cual no se tienen datos sobre casos que tuvieran reacción alérgica con el uso de miel de quillay. Otra de la posible complicación, si es que no llegase a funcionar la miel como la glutamina, es presentar la mucositis pudiendo generar molestias al momento de alimentarse afectando su estado nutricional.

**Beneficios**

Si usted participa en esta investigación se le entregará todos los tratamientos sin costo en caso de que presente alguna complicación durante el tratamiento. Es importante que usted sepa que existe la posibilidad de que la intervención con miel de quillay no genere los efectos mismos efectos generados por la glutamina, en caso de que así fuera, esta investigación será una puerta a

futuras investigaciones que logren llegar a un resultado que beneficie a la población con cáncer. En caso de que no exista diferencias entre el uso de miel de quillay y glutamina para prevenir la mucositis, será un gran paso para los pacientes con cáncer que sufren esta complicación, porque es una alternativa económica y de fácil adquisición.

**Incentivos**

A los participantes se les entregará un reembolso de los gastos asociados al transporte, ya sea por transporte público o gastos por bencina y estacionamiento si es necesario. Además, si pierde tiempo del trabajo debido a la investigación, se les pagará esas horas perdidas.

**Confidencialidad**

Con esta investigación su información personal y clínica que es conocida exclusivamente por el médico, ahora será conocida por el equipo de investigación, pero la identidad de los participantes nunca será expuesta ya que será confidencial. La información que se recopile durante la investigación será vista solo por nosotros.
Respecto a usted como participante, no será identificado por su nombre, sino por un número. La información recopilada se mantendrá en un lugar seguro donde sólo los que tendrán acceso a verla será su médico tratante de la institución _____ y nosotros los investigadores. La información no podrá ser compartida ni entregada a nadie que no esté autorizado.

**Compartiendo los Resultados**

Los resultados que obtengamos de esta investigación serán compartidos en primera instancia con usted, luego se dará a conocer al público por una publicación hecha por la institución _____, nunca se compartirá información confidencial como su identidad o cualquier otra situación respecto a usted. El objetivo de dar a conocer los resultados es para entregar

información a aquellas personas u otros investigadores que estén interesados en aprender sobre nuestra investigación.

**Derecho a negarse o retirarse**

Es importante recordarle que la participación a esta investigación es totalmente voluntaria. Su decisión no afectará los beneficios que usted está recibiendo o recibirá respecto a su terapia contra el cáncer en la institución _____. En caso de que usted acepte de manera voluntaria a participar en la investigación, también tendrá el derecho a retirarse de la misma en cualquier momento sin perder el derecho de ser tratado por la institución _____.

**Alternativas a la participación**

Los participantes que estén utilizando esta nueva posible terapia (miel de quillay) para la prevención de la mucositis oral causada por la terapia oncológica en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, se les administrará glutamina, el cual es el tratamiento efectivo para prevenir y tratar la mucositis oral, en caso de que la miel no cumpla con las expectativas ya mencionadas.

**A Quién contactar**

En caso de que le surjan dudas sobre la investigación, hágalas sin ningún problema, ya sea antes, durante o después de la investigación. La información de contacto se la dejamos a continuación:

Investigadores:

- Nombre: _____
- Contacto: _____

- Nombre: _____
- Contacto: _____

Esta propuesta ha sido revisada y aprobada por el comité de ética de la institución, cuya tarea es asegurarse de que se protege de daños a los participantes en la investigación. Si usted desea averiguar más sobre este comité, contacte a: Institución: _____
Dirección: _____
Contacto: _____

**Formulario de consentimiento**

He sido invitado a participar en una investigación donde se quiere comparar los efectos de la glutamina y la miel en el tratamiento preventivo de la mucositis oral causada por la radioterapia y quimioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Entiendo que podré recibir miel de quillay o glutamina dependiendo del azar de los participantes y que deberé asistir a la institución donde se realiza la investigación cada 7 días durante 15 semanas para seguimiento y evolución de la intervención. He sido informado que los riesgos son mínimos y pueden incluir sólo una posible alergia causada por el componente natural de la miel proveniente de la planta quillay. Sé que posiblemente no haya beneficios para mí y que no se me recompensará más allá de los gastos que involucren el transporte público, la bencina y estacionamiento. Se me ha entregado la información de contacto y dirección de los investigadores en caso de cualquier duda o reclamo. He leído la información entregada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre la investigación y me han respondido de la manera adecuada sin dejar dudas.
Consiento voluntariamente a participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación cuando estime conveniente sin afectar de ninguna manera mis derechos y beneficios de atención médica.
Nombre del participante: _____
Firma del participante: _____
Fecha (Día/Mes/Año): _____

*Si el participante es analfabeto*

He sido testigo de la lectura exacta que se ha entregado del consentimiento informado y la persona ha tenido la oportunidad de realizar preguntas, las cuales han sido respondidas de forma adecuada sin dejar dudas. Confirmo que la persona que ha dado su consentimiento de manera voluntaria.

Nombre del testigo y huella dactilar del participante: _____

Firma del testigo: _____

Fecha (Día/Mes/Año):_____

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el posible participante y este ha tenido la oportunidad de realizar preguntas, las cuales fueron respondidas de manera adecuada sin dejar dudas. Confirmo que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del investigador: _____

Firma del investigador: _____

Fecha (Día/Mes/Año): _____

Se le ha dado al participante una copia de este documento de Consentimiento Informado _____ (iniciales del investigador/asistente)

Anexo N°2

## VALORACIÓN GLOBAL SUBJETIVA GENERADA POR EL PACIENTE

Por favor, conteste al siguiente formulario escribiendo los datos que se le piden o señalando la opción más apropiada.

Nombre y Apellidos _____ | Edad _____ años | Fecha / /

PESO actual _____ kg
Peso hace 3 meses _____ kg

ALIMENTACIÓN respecto hace 1 mes:
- ☐ como más
- ☐ como igual
- ☐ como menos

Tipo de alimentos:
- ☐ dieta normal
- ☐ pocos sólidos
- ☐ sólo líquidos
- ☐ sólo preparados nutricionales
- ☐ muy poco

ACTIVIDAD COTIDIANA en el último mes:
- ☐ normal
- ☐ menor de lo habitual
- ☐ sin ganas de nada
- ☐ paso más de la mitad del día en cama o sentado

DIFICULTADES PARA ALIMENTARSE:
- ☐ Sí
- ☐ No

Si la respuesta era Sí, señale cuál/cuales de los siguientes problemas presenta:
- ☐ falta de apetito
- ☐ ganas de vomitar
- ☐ vómitos
- ☐ estreñimiento
- ☐ diarrea
- ☐ olores desagradables
- ☐ los alimentos no tiene sabor
- ☐ sabores desagradables
- ☐ me siento lleno enseguida
- ☐ dificultad para tragar
- ☐ problemas dentales
- ☐ dolor. ¿Dónde _____
- ☐ depresión
- ☐ problemas económicos

MUCHAS GRACIAS. A PARTIR DE AQUÍ LO COMPLETARÁ SU MÉDICO

ENFERMEDADES: _____

TRATAMIENTO ONCOLÓGICO: _____

OTROS TRATAMIENTOS: _____

ALBUMINA antes
De tratamiento oncológico: _____ g/dl

PREALBÚMINA tras el tratamiento oncológico:
_____ mg/dl

EXPLORACIÓN FÍSICA:
Pérdida de tejido adiposo:
- ☐ Sí. Grado _____
- ☐ No

Pérdida de masa muscular
- ☐ Sí. Grado _____
- ☐ No

Edemas y/o ascitis:
- ☐ Sí. Grado _____
- ☐ No

Úlceras por presión: ☐ Sí ☐ No
Fiebre: ☐ Sí ☐ No

ESQUEMA DE APOYO PARA LA TOMA DE DECISIÓN EN LA VALORACIÓN GLOBAL SUBJETIVA GENERADA POR EL PACIENTE (modificado de C. Gómez Candela y grupo español de trabajo en Nutrición y Cáncer. Intervención Nutricional en el paciente Oncológico Adulto. Editorial Glosa. ISBN: 84-7429-176-3. Barcelona. 2003). Teniendo en cuenta el formulario de VGS, piense o señale lo que corresponda a cada dato clínico de su paciente para definir la evaluación final:

| *DATO CLÍNICO* | *A* | *B* | *C* |
|---|---|---|---|
| Pérdida de peso | <5% | 5-10% | >10% |
| Alimentación | Normal | deterioro leve-moderado | deterioro grave |
| Impedimentos para la ingesta oral. Mucositis | No | leves-moderados | graves |
| Deterioro de la actividad | No | leve-moderado | grave |
| Edad | ≤ 65 | > 65 | > 65 |
| Úlceras por presión | No | No | Sí |
| Fiebre/corticoides TMO | No | leve/moderada | elevada |
| Pérdida adiposa | NO | leve/moderada | elevada |
| Pérdida muscular | NO | leve/moderada | elevada |
| Edemas/ascitis | NO | leve/moderados | importantes |
| Albúmina (previa al tto.) | >3,5 | 3,0-3,5 | <3,0 |
| Prealbúmina (tras tto.) | >18 | 15-18 | < 15 |

VALORACIÓN FINAL A: Buen estado nutricional B: Malnutrición moderada o riesgo de malnutrición C: Malnutrición grave

*Fig. 1.—Valoración global subjetiva generada por el paciente.*

Anexo n°3

## TABLA 3-Distribución Chi Cuadrado $\chi^2$

P = Probabilidad de encontrar un valor mayor o igual que el chi cuadrado tabulado, $\nu$ = Grados de Libertad

| ν/p | 0,001 | 0,0025 | 0,005 | 0,01 | 0,025 | 0,05 | 0,1 | 0,15 | 0,2 | 0,25 | 0,3 | 0,35 | 0,4 | 0,45 | 0,5 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 10,8274 | 9,1404 | 7,8794 | 6,6349 | 5,0239 | 3,8415 | 2,7055 | 2,0722 | 1,6424 | 1,3233 | 1,0742 | 0,8735 | 0,7083 | 0,5707 | 0,4549 |
| 2 | 13,8150 | 11,9827 | 10,5965 | 9,2104 | 7,3778 | 5,9915 | 4,6052 | 3,7942 | 3,2189 | 2,7726 | 2,4079 | 2,0996 | 1,8326 | 1,5970 | 1,3863 |
| 3 | 16,2660 | 14,3202 | 12,8381 | 11,3449 | 9,3484 | 7,8147 | 6,2514 | 5,3170 | 4,6416 | 4,1083 | 3,6649 | 3,2831 | 2,9462 | 2,6430 | 2,3660 |
| 4 | 18,4662 | 16,4238 | 14,8602 | 13,2767 | 11,1433 | 9,4877 | 7,7794 | 6,7449 | 5,9886 | 5,3853 | 4,8784 | 4,4377 | 4,0446 | 3,6871 | 3,3567 |
| 5 | 20,5147 | 18,3854 | 16,7496 | 15,0863 | 12,8325 | 11,0705 | 9,2363 | 8,1152 | 7,2893 | 6,6257 | 6,0644 | 5,5731 | 5,1319 | 4,7278 | 4,3515 |
| 6 | 22,4575 | 20,2491 | 18,5475 | 16,8119 | 14,4494 | 12,5916 | 10,6446 | 9,4461 | 8,5581 | 7,8408 | 7,2311 | 6,6948 | 6,2108 | 5,7652 | 5,3481 |
| 7 | 24,3213 | 22,0402 | 20,2777 | 18,4753 | 16,0128 | 14,0671 | 12,0170 | 10,7479 | 9,8032 | 9,0371 | 8,3834 | 7,8061 | 7,2832 | 6,8000 | 6,3458 |
| 8 | 26,1239 | 23,7742 | 21,9549 | 20,0902 | 17,5345 | 15,5073 | 13,3616 | 12,0271 | 11,0301 | 10,2189 | 9,5245 | 8,9094 | 8,3505 | 7,8325 | 7,3441 |
| 9 | 27,8767 | 25,4625 | 23,5893 | 21,6660 | 19,0228 | 16,9190 | 14,6837 | 13,2880 | 12,2421 | 11,3887 | 10,6564 | 10,0060 | 9,4136 | 8,8632 | 8,3428 |
| 10 | 29,5879 | 27,1119 | 25,1881 | 23,2093 | 20,4832 | 18,3070 | 15,9872 | 14,5339 | 13,4420 | 12,5489 | 11,7807 | 11,0971 | 10,4732 | 9,8922 | 9,3418 |
| 11 | 31,2635 | 28,7291 | 26,7569 | 24,7250 | 21,9200 | 19,6752 | 17,2750 | 15,7671 | 14,6314 | 13,7007 | 12,8987 | 12,1836 | 11,5298 | 10,9199 | 10,3410 |
| 12 | 32,9092 | 30,3182 | 28,2997 | 26,2170 | 23,3367 | 21,0261 | 18,5493 | 16,9893 | 15,8120 | 14,8454 | 14,0111 | 13,2661 | 12,5838 | 11,9463 | 11,3403 |
| 13 | 34,5274 | 31,8830 | 29,8193 | 27,6882 | 24,7356 | 22,3620 | 19,8119 | 18,2020 | 16,9848 | 15,9839 | 15,1187 | 14,3451 | 13,6356 | 12,9717 | 12,3398 |
| 14 | 36,1239 | 33,4262 | 31,3194 | 29,1412 | 26,1189 | 23,6848 | 21,0641 | 19,4062 | 18,1508 | 17,1169 | 16,2221 | 15,4209 | 14,6853 | 13,9961 | 13,3393 |
| 15 | 37,6978 | 34,9494 | 32,8015 | 30,5780 | 27,4884 | 24,9958 | 22,3071 | 20,6030 | 19,3107 | 18,2451 | 17,3217 | 16,4940 | 15,7332 | 15,0197 | 14,3389 |
| 16 | 39,2518 | 36,4555 | 34,2671 | 31,9999 | 28,8453 | 26,2962 | 23,5418 | 21,7931 | 20,4651 | 19,3689 | 18,4179 | 17,5646 | 16,7795 | 16,0425 | 15,3385 |
| 17 | 40,7911 | 37,9462 | 35,7184 | 33,4087 | 30,1910 | 27,5871 | 24,7690 | 22,9770 | 21,6146 | 20,4887 | 19,5110 | 18,6330 | 17,8244 | 17,0646 | 16,3382 |
| 18 | 42,3119 | 39,4220 | 37,1564 | 34,8052 | 31,5264 | 28,8693 | 25,9894 | 24,1555 | 22,7595 | 21,6049 | 20,6014 | 19,6993 | 18,8679 | 18,0860 | 17,3379 |
| 19 | 43,8194 | 40,8847 | 38,5821 | 36,1908 | 32,8523 | 30,1435 | 27,2036 | 25,3289 | 23,9004 | 22,7178 | 21,6891 | 20,7638 | 19,9102 | 19,1069 | 18,3376 |
| 20 | 45,3142 | 42,3358 | 39,9969 | 37,5663 | 34,1696 | 31,4104 | 28,4120 | 26,4976 | 25,0375 | 23,8277 | 22,7745 | 21,8265 | 20,9514 | 20,1272 | 19,3374 |
| 21 | 46,7963 | 43,7749 | 41,4009 | 38,9322 | 35,4789 | 32,6706 | 29,6151 | 27,6620 | 26,1711 | 24,9348 | 23,8578 | 22,8876 | 21,9915 | 21,1470 | 20,3372 |
| 22 | 48,2676 | 45,2041 | 42,7957 | 40,2894 | 36,7807 | 33,9245 | 30,8133 | 28,8224 | 27,3015 | 26,0393 | 24,9390 | 23,9473 | 23,0307 | 22,1663 | 21,3370 |
| 23 | 49,7276 | 46,6231 | 44,1814 | 41,6383 | 38,0756 | 35,1725 | 32,0069 | 29,9792 | 28,4288 | 27,1413 | 26,0184 | 25,0055 | 24,0689 | 23,1852 | 22,3369 |
| 24 | 51,1790 | 48,0336 | 45,5584 | 42,9798 | 39,3641 | 36,4150 | 33,1962 | 31,1325 | 29,5533 | 28,2412 | 27,0960 | 26,0625 | 25,1064 | 24,2037 | 23,3367 |
| 25 | 52,6187 | 49,4351 | 46,9280 | 44,3140 | 40,6465 | 37,6525 | 34,3816 | 32,2825 | 30,6752 | 29,3388 | 28,1719 | 27,1183 | 26,1430 | 25,2218 | 24,3366 |
| 26 | 54,0511 | 50,8291 | 48,2898 | 45,6416 | 41,9231 | 38,8851 | 35,5632 | 33,4295 | 31,7946 | 30,4346 | 29,2463 | 28,1730 | 27,1789 | 26,2395 | 25,3365 |
| 27 | 55,4751 | 52,2152 | 49,6450 | 46,9628 | 43,1945 | 40,1133 | 36,7412 | 34,5736 | 32,9117 | 31,5284 | 30,3193 | 29,2266 | 28,2141 | 27,2569 | 26,3363 |
| 28 | 56,8918 | 53,5939 | 50,9936 | 48,2782 | 44,4608 | 41,3372 | 37,9159 | 35,7150 | 34,0266 | 32,6205 | 31,3909 | 30,2791 | 29,2486 | 28,2740 | 27,3362 |
| 29 | 58,3006 | 54,9662 | 52,3355 | 49,5878 | 45,7223 | 42,5569 | 39,0875 | 36,8538 | 35,1394 | 33,7109 | 32,4612 | 31,3308 | 30,2825 | 29,2908 | 28,3361 |

## TABLA 3-Distribución Chi Cuadrado $\chi^2$. (Continuación)

| ν/p | 0,001 | 0,0025 | 0,005 | 0,01 | 0,025 | 0,05 | 0,1 | 0,15 | 0,2 | 0,25 | 0,3 | 0,35 | 0,4 | 0,45 | 0,5 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 30 | 59,7022 | 56,3325 | 53,6719 | 50,8922 | 46,9792 | 43,7730 | 40,2560 | 37,9902 | 36,2502 | 34,7997 | 33,5302 | 32,3815 | 31,3159 | 30,3073 | 29,3360 |
| 31 | 61,0980 | 57,6921 | 55,0025 | 52,1914 | 48,2319 | 44,9853 | 41,4217 | 39,1244 | 37,3591 | 35,8871 | 34,5981 | 33,4314 | 32,3486 | 31,3235 | 30,3359 |
| 32 | 62,4873 | 59,0461 | 56,3280 | 53,4857 | 49,4804 | 46,1942 | 42,5847 | 40,2563 | 38,4663 | 36,9730 | 35,6649 | 34,4804 | 33,3809 | 32,3394 | 31,3359 |
| 33 | 63,8694 | 60,3953 | 57,6483 | 54,7754 | 50,7251 | 47,3999 | 43,7452 | 41,3861 | 39,5718 | 38,0575 | 36,7307 | 35,5287 | 34,4126 | 33,3551 | 32,3358 |
| 34 | 65,2471 | 61,7382 | 58,9637 | 56,0609 | 51,9660 | 48,6024 | 44,9032 | 42,5140 | 40,6756 | 39,1408 | 37,7954 | 36,5763 | 35,4438 | 34,3706 | 33,3357 |
| 35 | 66,6192 | 63,0760 | 60,2746 | 57,3420 | 53,2033 | 49,8018 | 46,0588 | 43,6399 | 41,7780 | 40,2228 | 38,8591 | 37,6231 | 36,4746 | 35,3858 | 34,3356 |
| 36 | 67,9850 | 64,4097 | 61,5811 | 58,6192 | 54,4373 | 50,9985 | 47,2122 | 44,7641 | 42,8788 | 41,3036 | 39,9220 | 38,6693 | 37,5049 | 36,4008 | 35,3356 |
| 37 | 69,3476 | 65,7384 | 62,8832 | 59,8926 | 55,6680 | 52,1923 | 48,3634 | 45,8864 | 43,9782 | 42,3833 | 40,9839 | 39,7148 | 38,5348 | 37,4156 | 36,3355 |
| 38 | 70,7039 | 67,0628 | 64,1812 | 61,1620 | 56,8955 | 53,3835 | 49,5126 | 47,0072 | 45,0763 | 43,4619 | 42,0450 | 40,7597 | 39,5643 | 38,4302 | 37,3354 |
| 39 | 72,0550 | 68,3830 | 65,4753 | 62,4281 | 58,1201 | 54,5722 | 50,6598 | 48,1263 | 46,1730 | 44,5395 | 43,1053 | 41,8040 | 40,5935 | 39,4446 | 38,3354 |
| 40 | 73,4029 | 69,6987 | 66,7660 | 63,6908 | 59,3417 | 55,7585 | 51,8050 | 49,2438 | 47,2685 | 45,6160 | 44,1649 | 42,8477 | 41,6222 | 40,4589 | 39,3353 |
| 45 | 80,0776 | 76,2229 | 73,1660 | 69,9569 | 65,4101 | 61,6562 | 57,5053 | 54,8105 | 52,7288 | 50,9849 | 49,4517 | 48,0584 | 46,7607 | 45,5274 | 44,3351 |
| 50 | 86,6603 | 82,6637 | 79,4898 | 76,1538 | 71,4202 | 67,5048 | 63,1671 | 60,3460 | 58,1638 | 56,3336 | 54,7228 | 53,2576 | 51,8916 | 50,5923 | 49,3349 |
| 55 | 93,1671 | 89,0344 | 85,7491 | 82,2920 | 77,3804 | 73,3115 | 68,7962 | 65,8550 | 63,5772 | 61,6650 | 59,9804 | 58,4469 | 57,0160 | 55,6539 | 54,3348 |
| 60 | 99,6078 | 95,3443 | 91,9518 | 88,3794 | 83,2977 | 79,0820 | 74,3970 | 71,3411 | 68,9721 | 66,9815 | 65,2265 | 63,6277 | 62,1348 | 60,7128 | 59,3347 |
| 70 | 112,3167 | 107,8079 | 104,2148 | 100,4251 | 95,0231 | 90,5313 | 85,5270 | 82,2553 | 79,7147 | 77,5766 | 75,6893 | 73,9677 | 72,3583 | 70,8236 | 69,3345 |
| 80 | 124,8389 | 120,1018 | 116,3209 | 112,3288 | 106,6285 | 101,8795 | 96,5782 | 93,1058 | 90,4053 | 88,1303 | 86,1197 | 84,2840 | 82,5663 | 80,9266 | 79,3343 |
| 90 | 137,2082 | 132,2554 | 128,2987 | 124,1162 | 118,1359 | 113,1452 | 107,5650 | 103,9040 | 101,0537 | 98,6499 | 96,5238 | 94,5809 | 92,7614 | 91,0234 | 89,3342 |
| 100 | 149,4488 | 144,2925 | 140,1697 | 135,8069 | 129,5613 | 124,3421 | 118,4980 | 114,6588 | 111,6667 | 109,1412 | 106,9058 | 104,8615 | 102,9459 | 101,1149 | 99,3341 |
| 120 | 173,6184 | 168,0814 | 163,6485 | 158,9500 | 152,2113 | 146,5673 | 140,2326 | 136,0620 | 132,8063 | 130,0546 | 127,6159 | 125,3833 | 123,2890 | 121,2850 | 119,3340 |
| 140 | 197,4498 | 191,5653 | 186,8465 | 181,8405 | 174,6478 | 168,6130 | 161,8270 | 157,3517 | 153,8537 | 150,8941 | 148,2686 | 145,8629 | 143,6043 | 141,4413 | 139,3339 |
| 160 | 221,0197 | 214,8081 | 209,8238 | 204,5300 | 196,9152 | 190,5164 | 183,3106 | 178,5517 | 174,8283 | 171,6752 | 168,8759 | 166,3092 | 163,8977 | 161,5868 | 159,3338 |
| 180 | 244,3723 | 237,8548 | 232,6198 | 227,0563 | 219,0442 | 212,3039 | 204,7036 | 199,6786 | 195,7434 | 192,4086 | 189,4462 | 186,7282 | 184,1732 | 181,7234 | 179,3338 |
| 200 | 267,5388 | 260,7350 | 255,2638 | 249,4452 | 241,0578 | 233,9942 | 226,0210 | 220,7441 | 216,6088 | 213,1022 | 209,9854 | 207,1244 | 204,4337 | 201,8526 | 199,3337 |
| 250 | 324,8306 | 317,3609 | 311,3460 | 304,9393 | 295,6885 | 287,8815 | 279,0504 | 273,1944 | 268,5987 | 264,6970 | 261,2253 | 258,0355 | 255,0327 | 252,1497 | 249,3337 |
| 300 | 381,4239 | 373,3509 | 366,8439 | 359,9064 | 349,8745 | 341,3951 | 331,7885 | 325,4090 | 320,3971 | 316,1383 | 312,3460 | 308,8589 | 305,5741 | 302,4182 | 299,3336 |
| 500 | 603,4458 | 593,3580 | 585,2060 | 576,4931 | 563,8514 | 553,1269 | 540,9303 | 532,8028 | 526,4014 | 520,9505 | 516,0874 | 511,6081 | 507,3816 | 503,3147 | 499,3335 |
| 600 | 712,7726 | 701,8322 | 692,9809 | 683,5155 | 669,7690 | 658,0936 | 644,8004 | 635,9329 | 628,8157 | 622,9876 | 617,6713 | 612,7718 | 608,1468 | 603,6942 | 599,3335 |

## TABLA 3-Distribución Chi Cuadrado $\chi^2$. (Continuación)

| v/p | 0,55 | 0,6 | 0,65 | 0,7 | 0,75 | 0,8 | 0,85 | 0,9 | 0,95 | 0,975 | 0,99 | 0,995 | 0,9975 | 0,999 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,3573 | 0,2750 | 0,2059 | 0,1485 | 0,1015 | 0,0642 | 0,0358 | 0,0158 | 0,0039 | 0,0010 | 0,0002 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 |
| 2 | 1,1957 | 1,0217 | 0,8616 | 0,7133 | 0,5754 | 0,4463 | 0,3250 | 0,2107 | 0,1026 | 0,0506 | 0,0201 | 0,0100 | 0,0050 | 0,0020 |
| 3 | 2,1095 | 1,8692 | 1,6416 | 1,4237 | 1,2125 | 1,0052 | 0,7978 | 0,5844 | 0,3518 | 0,2158 | 0,1148 | 0,0717 | 0,0449 | 0,0243 |
| 4 | 3,0469 | 2,7528 | 2,4701 | 2,1947 | 1,9226 | 1,6488 | 1,3665 | 1,0636 | 0,7107 | 0,4844 | 0,2971 | 0,2070 | 0,1449 | 0,0908 |
| 5 | 3,9959 | 3,6555 | 3,3251 | 2,9999 | 2,6746 | 2,3425 | 1,9938 | 1,6103 | 1,1455 | 0,8312 | 0,5543 | 0,4118 | 0,3075 | 0,2102 |
| 6 | 4,9519 | 4,5702 | 4,1973 | 3,8276 | 3,4546 | 3,0701 | 2,6613 | 2,2041 | 1,6354 | 1,2373 | 0,8721 | 0,6757 | 0,5266 | 0,3810 |
| 7 | 5,9125 | 5,4932 | 5,0816 | 4,6713 | 4,2549 | 3,8223 | 3,3583 | 2,8331 | 2,1673 | 1,6899 | 1,2390 | 0,9893 | 0,7945 | 0,5985 |
| 8 | 6,8766 | 6,4226 | 5,9753 | 5,5274 | 5,0706 | 4,5936 | 4,0782 | 3,4895 | 2,7326 | 2,1797 | 1,6465 | 1,3444 | 1,1042 | 0,8571 |
| 9 | 7,8434 | 7,3570 | 6,8763 | 6,3933 | 5,8988 | 5,3801 | 4,8165 | 4,1682 | 3,3251 | 2,7004 | 2,0879 | 1,7349 | 1,4501 | 1,1519 |
| 10 | 8,8124 | 8,2955 | 7,7832 | 7,2672 | 6,7372 | 6,1791 | 5,5701 | 4,8652 | 3,9403 | 3,2470 | 2,5582 | 2,1558 | 1,8274 | 1,4787 |
| 11 | 9,7831 | 9,2373 | 8,6952 | 8,1479 | 7,5841 | 6,9887 | 6,3364 | 5,5778 | 4,5748 | 3,8157 | 3,0535 | 2,6032 | 2,2321 | 1,8338 |
| 12 | 10,7553 | 10,1820 | 9,6115 | 9,0343 | 8,4384 | 7,8073 | 7,1138 | 6,3038 | 5,2260 | 4,4038 | 3,5706 | 3,0738 | 2,6612 | 2,2141 |
| 13 | 11,7288 | 11,1291 | 10,5315 | 9,9257 | 9,2991 | 8,6339 | 7,9008 | 7,0415 | 5,8919 | 5,0087 | 4,1069 | 3,5650 | 3,1118 | 2,6172 |
| 14 | 12,7034 | 12,0785 | 11,4548 | 10,8215 | 10,1653 | 9,4673 | 8,6963 | 7,7895 | 6,5706 | 5,6287 | 4,6604 | 4,0747 | 3,5820 | 3,0407 |
| 15 | 13,6790 | 13,0298 | 12,3809 | 11,7212 | 11,0365 | 10,3070 | 9,4993 | 8,5468 | 7,2609 | 6,2621 | 5,2294 | 4,6009 | 4,0697 | 3,4825 |
| 16 | 14,6555 | 13,9827 | 13,3096 | 12,6243 | 11,9122 | 11,1521 | 10,3090 | 9,3122 | 7,9616 | 6,9077 | 5,8122 | 5,1422 | 4,5734 | 3,9417 |
| 17 | 15,6328 | 14,9373 | 14,2406 | 13,5307 | 12,7919 | 12,0023 | 11,1249 | 10,0852 | 8,6718 | 7,5642 | 6,4077 | 5,6973 | 5,0916 | 4,4162 |
| 18 | 16,6108 | 15,8932 | 15,1738 | 14,4399 | 13,6753 | 12,8570 | 11,9462 | 10,8649 | 9,3904 | 8,2307 | 7,0149 | 6,2648 | 5,6234 | 4,9048 |
| 19 | 17,5894 | 16,8504 | 16,1089 | 15,3517 | 14,5620 | 13,7158 | 12,7727 | 11,6509 | 10,1170 | 8,9065 | 7,6327 | 6,8439 | 6,1673 | 5,4067 |
| 20 | 18,5687 | 17,8088 | 17,0458 | 16,2659 | 15,4518 | 14,5784 | 13,6039 | 12,4426 | 10,8508 | 9,5908 | 8,2604 | 7,4338 | 6,7228 | 5,9210 |
| 21 | 19,5485 | 18,7683 | 17,9843 | 17,1823 | 16,3444 | 15,4446 | 14,4393 | 13,2396 | 11,5913 | 10,2829 | 8,8972 | 8,0336 | 7,2889 | 6,4467 |
| 22 | 20,5288 | 19,7288 | 18,9243 | 18,1007 | 17,2396 | 16,3140 | 15,2787 | 14,0415 | 12,3380 | 10,9823 | 9,5425 | 8,6427 | 7,8648 | 6,9829 |
| 23 | 21,5095 | 20,6902 | 19,8657 | 19,0211 | 18,1373 | 17,1865 | 16,1219 | 14,8480 | 13,0905 | 11,6885 | 10,1957 | 9,2604 | 8,4503 | 7,5291 |
| 24 | 22,4908 | 21,6525 | 20,8084 | 19,9432 | 19,0373 | 18,0618 | 16,9686 | 15,6587 | 13,8484 | 12,4011 | 10,8563 | 9,8862 | 9,0441 | 8,0847 |
| 25 | 23,4724 | 22,6156 | 21,7524 | 20,8670 | 19,9393 | 18,9397 | 17,8184 | 16,4734 | 14,6114 | 13,1197 | 11,5240 | 10,5196 | 9,6462 | 8,6494 |
| 26 | 24,4544 | 23,5794 | 22,6975 | 21,7924 | 20,8434 | 19,8202 | 18,6714 | 17,2919 | 15,3792 | 13,8439 | 12,1982 | 11,1602 | 10,2561 | 9,2222 |
| 27 | 25,4367 | 24,5440 | 23,6437 | 22,7192 | 21,7494 | 20,7030 | 19,5272 | 18,1139 | 16,1514 | 14,5734 | 12,8785 | 11,8077 | 10,8733 | 9,8029 |
| 28 | 26,4195 | 25,5092 | 24,5909 | 23,6475 | 22,6572 | 21,5880 | 20,3857 | 18,9392 | 16,9279 | 15,3079 | 13,5647 | 12,4613 | 11,4973 | 10,3907 |
| 29 | 27,4025 | 26,4751 | 25,5391 | 24,5770 | 23,5666 | 22,4751 | 21,2468 | 19,7677 | 17,7084 | 16,0471 | 14,2564 | 13,1211 | 12,1278 | 10,9861 |

## TABLA 3-Distribución Chi Cuadrado $\chi^2$. (Continuación)

| v/p | 0,55 | 0,6 | 0,65 | 0,7 | 0,75 | 0,8 | 0,85 | 0,9 | 0,95 | 0,975 | 0,99 | 0,995 | 0,9975 | 0,999 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 30 | 28,3858 | 27,4416 | 26,4881 | 25,5078 | 24,4776 | 23,3641 | 22,1103 | 20,5992 | 18,4927 | 16,7908 | 14,9535 | 13,7867 | 12,7646 | 11,5876 |
| 31 | 29,3694 | 28,4087 | 27,4381 | 26,4397 | 25,3901 | 24,2551 | 22,9762 | 21,4336 | 19,2806 | 17,5387 | 15,6555 | 14,4577 | 13,4073 | 12,1961 |
| 32 | 30,3533 | 29,3763 | 28,3889 | 27,3728 | 26,3041 | 25,1478 | 23,8442 | 22,2706 | 20,0719 | 18,2908 | 16,3622 | 15,1340 | 14,0555 | 12,8104 |
| 33 | 31,3375 | 30,3444 | 29,3405 | 28,3069 | 27,2194 | 26,0422 | 24,7143 | 23,1102 | 20,8665 | 19,0467 | 17,0735 | 15,8152 | 14,7092 | 13,4312 |
| 34 | 32,3219 | 31,3130 | 30,2928 | 29,2421 | 28,1361 | 26,9383 | 25,5864 | 23,9522 | 21,6643 | 19,8062 | 17,7891 | 16,5013 | 15,3679 | 14,0568 |
| 35 | 33,3065 | 32,2821 | 31,2458 | 30,1782 | 29,0540 | 27,8359 | 26,4604 | 24,7966 | 22,4650 | 20,5694 | 18,5089 | 17,1917 | 16,0315 | 14,6881 |
| 36 | 34,2913 | 33,2517 | 32,1995 | 31,1152 | 29,9730 | 28,7350 | 27,3363 | 25,6433 | 23,2686 | 21,3359 | 19,2326 | 17,8868 | 16,7000 | 15,3243 |
| 37 | 35,2764 | 34,2216 | 33,1539 | 32,0532 | 30,8933 | 29,6355 | 28,2138 | 26,4921 | 24,0749 | 22,1056 | 19,9603 | 18,5859 | 17,3730 | 15,9652 |
| 38 | 36,2617 | 35,1920 | 34,1089 | 32,9919 | 31,8146 | 30,5373 | 29,0931 | 27,3430 | 24,8839 | 22,8785 | 20,6914 | 19,2888 | 18,0501 | 16,6109 |
| 39 | 37,2472 | 36,1628 | 35,0645 | 33,9315 | 32,7369 | 31,4405 | 29,9739 | 28,1958 | 25,6954 | 23,6543 | 21,4261 | 19,9958 | 18,7318 | 17,2612 |
| 40 | 38,2328 | 37,1340 | 36,0207 | 34,8719 | 33,6603 | 32,3449 | 30,8563 | 29,0505 | 26,5093 | 24,4331 | 22,1642 | 20,7066 | 19,4171 | 17,9166 |
| 45 | 43,1638 | 41,9950 | 40,8095 | 39,5847 | 38,2910 | 36,8844 | 35,2895 | 33,3504 | 30,6123 | 28,3662 | 25,9012 | 24,3110 | 22,8994 | 21,2509 |
| 50 | 48,0986 | 46,8638 | 45,6100 | 44,3133 | 42,9421 | 41,4492 | 39,7539 | 37,6886 | 34,7642 | 32,3574 | 29,7067 | 27,9908 | 26,4636 | 24,6736 |
| 55 | 53,0367 | 51,7391 | 50,4204 | 49,0554 | 47,6105 | 46,0356 | 44,2448 | 42,0596 | 38,9581 | 36,3981 | 33,5705 | 31,7349 | 30,0974 | 28,1731 |
| 60 | 57,9775 | 56,6200 | 55,2394 | 53,8091 | 52,2938 | 50,6406 | 48,7587 | 46,4589 | 43,1880 | 40,4817 | 37,4848 | 35,5344 | 33,7909 | 31,7381 |
| 70 | 67,8664 | 66,3961 | 64,8990 | 63,3460 | 61,6983 | 59,8978 | 57,8443 | 55,3289 | 51,7393 | 48,7575 | 45,4417 | 43,2753 | 41,3323 | 39,0358 |
| 80 | 77,7631 | 76,1879 | 74,5825 | 72,9153 | 71,1445 | 69,2070 | 66,9938 | 64,2778 | 60,3915 | 57,1532 | 53,5400 | 51,1719 | 49,0430 | 46,5197 |
| 90 | 87,6661 | 85,9925 | 84,2854 | 82,5111 | 80,6247 | 78,5584 | 76,1954 | 73,2911 | 69,1260 | 65,6466 | 61,7540 | 59,1963 | 56,8918 | 54,1559 |
| 100 | 97,5744 | 95,8078 | 94,0046 | 92,1290 | 90,1332 | 87,9453 | 85,4406 | 82,3581 | 77,9294 | 74,2219 | 70,0650 | 67,3275 | 64,8571 | 61,9182 |
| 120 | 117,4041 | 115,4646 | 113,4825 | 111,4186 | 109,2197 | 106,8056 | 104,0374 | 100,6236 | 95,7046 | 91,5726 | 86,9233 | 83,8517 | 81,0726 | 77,7555 |
| 140 | 137,2476 | 135,1491 | 133,0028 | 130,7657 | 128,3800 | 125,7580 | 122,7476 | 119,0293 | 113,6594 | 109,1368 | 104,0343 | 100,6547 | 97,5908 | 93,9253 |
| 160 | 157,1019 | 154,8555 | 152,5564 | 150,1583 | 147,5988 | 144,7834 | 141,5475 | 137,5457 | 131,7560 | 126,8700 | 121,3457 | 117,6791 | 114,3496 | 110,3592 |
| 180 | 176,9652 | 174,5799 | 172,1373 | 169,5879 | 166,8653 | 163,8682 | 160,4206 | 156,1526 | 149,9687 | 144,7413 | 138,8205 | 134,8843 | 131,3050 | 127,0114 |
| 200 | 196,8359 | 194,3193 | 191,7409 | 189,0486 | 186,1717 | 183,0028 | 179,3550 | 174,8353 | 168,2785 | 162,7280 | 156,4321 | 152,2408 | 148,4262 | 143,8420 |
| 250 | 246,5387 | 243,7202 | 240,8297 | 237,8085 | 234,5768 | 231,0128 | 226,9048 | 221,8059 | 214,3915 | 208,0978 | 200,9387 | 196,1604 | 191,8020 | 186,5537 |
| 300 | 296,2700 | 293,1786 | 290,0062 | 286,6878 | 283,1353 | 279,2143 | 274,6901 | 269,0679 | 260,8781 | 253,9122 | 245,9727 | 240,6631 | 235,8126 | 229,9620 |
| 500 | 495,3734 | 491,3709 | 487,2569 | 482,9462 | 478,3231 | 473,2099 | 467,2962 | 459,9261 | 449,1467 | 439,9360 | 429,3874 | 422,3034 | 415,8081 | 407,9458 |
| 600 | 594,9938 | 590,6057 | 586,0930 | 581,3623 | 576,2859 | 570,6681 | 564,1661 | 556,0560 | 544,1801 | 534,0185 | 522,3654 | 514,5285 | 507,3385 | 498,6219 |

Anexo n°4

Apéndice 2. Distribución t de Student

| $\nu$ | $t_{0.001}$ | $t_{0.005}$ | $t_{0.010}$ | $t_{0.025}$ | $t_{0.050}$ | $t_{0.100}$ | $t_{0.200}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | −318.309 | −63.657 | −31.821 | −12.706 | −6.314 | −3.078 | −1.376 |
| 2 | −22.327 | −9.925 | −6.965 | −4.303 | −2.920 | −1.886 | −1.061 |
| 3 | −10.215 | −5.841 | −4.541 | −3.182 | −2.353 | −1.638 | −0.978 |
| 4 | −7.173 | −4.604 | −3.747 | −2.776 | −2.132 | −1.533 | −0.941 |
| 5 | −5.893 | −4.032 | −3.365 | −2.571 | −2.015 | −1.476 | −0.920 |
| 6 | −5.208 | −3.707 | −3.143 | −2.447 | −1.943 | −1.440 | −0.906 |
| 7 | −4.785 | −3.499 | −2.998 | −2.365 | −1.895 | −1.415 | −0.896 |
| 8 | −4.501 | −3.355 | −2.896 | −2.306 | −1.860 | −1.397 | −0.889 |
| 9 | −4.297 | −3.250 | −2.821 | −2.262 | −1.833 | −1.383 | −0.883 |
| 10 | −4.144 | −3.169 | −2.764 | −2.228 | −1.812 | −1.372 | −0.879 |
| 11 | −4.025 | −3.106 | −2.718 | −2.201 | −1.796 | −1.363 | −0.876 |
| 12 | −3.930 | −3.055 | −2.681 | −2.179 | −1.782 | −1.356 | −0.873 |
| 13 | −3.852 | −3.012 | −2.650 | −2.160 | −1.771 | −1.350 | −0.870 |
| 14 | −3.787 | −2.977 | −2.624 | −2.145 | −1.761 | −1.345 | −0.868 |
| 15 | −3.733 | −2.947 | −2.602 | −2.131 | −1.753 | −1.341 | −0.866 |
| 16 | −3.686 | −2.921 | −2.583 | −2.120 | −1.746 | −1.337 | −0.865 |
| 17 | −3.646 | −2.898 | −2.567 | −2.110 | −1.740 | −1.333 | −0.863 |
| 18 | −3.610 | −2.878 | −2.552 | −2.101 | −1.734 | −1.330 | −0.862 |
| 19 | −3.579 | −2.861 | −2.539 | −2.093 | −1.729 | −1.328 | −0.861 |
| 20 | −3.552 | −2.845 | −2.528 | −2.086 | −1.725 | −1.325 | −0.860 |
| 21 | −3.527 | −2.831 | −2.518 | −2.080 | −1.721 | −1.323 | −0.859 |
| 22 | −3.505 | −2.819 | −2.508 | −2.074 | −1.717 | −1.321 | −0.858 |
| 23 | −3.485 | −2.807 | −2.500 | −2.069 | −1.714 | −1.319 | −0.858 |
| 24 | −3.467 | −2.797 | −2.492 | −2.064 | −1.711 | −1.318 | −0.857 |
| 25 | −3.450 | −2.787 | −2.485 | −2.060 | −1.708 | −1.316 | −0.856 |
| 26 | −3.435 | −2.779 | −2.479 | −2.056 | −1.706 | −1.315 | −0.856 |
| 27 | −3.421 | −2.771 | −2.473 | −2.052 | −1.703 | −1.314 | −0.855 |
| 28 | −3.408 | −2.763 | −2.467 | −2.048 | −1.701 | −1.313 | −0.855 |
| 29 | −3.396 | −2.756 | −2.462 | −2.045 | −1.699 | −1.311 | −0.854 |
| 30 | −3.385 | −2.750 | −2.457 | −2.042 | −1.697 | −1.310 | −0.854 |
| 35 | −3.340 | −2.724 | −2.438 | −2.030 | −1.690 | −1.306 | −0.852 |
| 40 | −3.307 | −2.704 | −2.423 | −2.021 | −1.684 | −1.303 | −0.851 |
| 45 | −3.281 | −2.690 | −2.412 | −2.014 | −1.679 | −1.301 | −0.850 |
| 50 | −3.261 | −2.678 | −2.403 | −2.009 | −1.676 | −1.299 | −0.849 |
| 60 | −3.232 | −2.660 | −2.390 | −2.000 | −1.671 | −1.296 | −0.848 |
| 70 | −3.211 | −2.648 | −2.381 | −1.994 | −1.667 | −1.294 | −0.847 |
| 80 | −3.195 | −2.639 | −2.374 | −1.990 | −1.664 | −1.292 | −0.846 |
| 90 | −3.183 | −2.632 | −2.369 | −1.987 | −1.662 | −1.291 | −0.846 |
| 100 | −3.174 | −2.626 | −2.364 | −1.984 | −1.660 | −1.290 | −0.845 |
| 200 | −3.131 | −2.601 | −2.345 | −1.972 | −1.652 | −1.286 | −0.843 |
| 500 | −3.107 | −2.586 | −2.334 | −1.965 | −1.648 | −1.283 | −0.842 |
| 1000 | −3.098 | −2.581 | −2.330 | −1.962 | −1.646 | −1.282 | −0.842 |

Apéndice 2. Distribución t de Student (continuación).

| g.l / α | 0,6 | 0,7 | 0,75 | 0,8 | 0,9 | 0,95 | 0,975 | 0,99 | 0,995 | 0,999 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,325 | 0,727 | 1,000 | 1,376 | 3,077 | 6,314 | 12,706 | 31,821 | 63,657 | 318,309 |
| 2 | 0,289 | 0,617 | 0,816 | 1,061 | 1,886 | 2,920 | 4,303 | 6,965 | 9,925 | 22,327 |
| 3 | 0,277 | 0,584 | 0,765 | 0,978 | 1,638 | 2,353 | 3,182 | 4,541 | 5,841 | 10,215 |
| 4 | 0,271 | 0,569 | 0,741 | 0,941 | 1,533 | 2,132 | 2,776 | 3,747 | 4,604 | 7,173 |
| 5 | 0,267 | 0,559 | 0,727 | 0,920 | 1,476 | 2,015 | 2,571 | 3,365 | 4,032 | 5,893 |
| 6 | 0,265 | 0,553 | 0,718 | 0,906 | 1,440 | 1,943 | 2,447 | 3,143 | 3,707 | 5,208 |
| 7 | 0,263 | 0,549 | 0,711 | 0,896 | 1,415 | 1,895 | 2,365 | 2,998 | 3,500 | 4,785 |
| 8 | 0,262 | 0,546 | 0,706 | 0,889 | 1,397 | 1,860 | 2,306 | 2,896 | 3,355 | 4,501 |
| 9 | 0,261 | 0,543 | 0,703 | 0,883 | 1,383 | 1,833 | 2,262 | 2,821 | 3,250 | 4,297 |
| 10 | 0,260 | 0,542 | 0,700 | 0,879 | 1,372 | 1,812 | 2,228 | 2,764 | 3,169 | 4,144 |
| 11 | 0,260 | 0,540 | 0,697 | 0,876 | 1,363 | 1,796 | 2,201 | 2,718 | 3,106 | 4,025 |
| 12 | 0,259 | 0,539 | 0,695 | 0,873 | 1,356 | 1,782 | 2,179 | 2,681 | 3,054 | 3,930 |
| 13 | 0,259 | 0,538 | 0,694 | 0,870 | 1,350 | 1,771 | 2,160 | 2,650 | 3,012 | 3,852 |
| 14 | 0,258 | 0,537 | 0,692 | 0,868 | 1,345 | 1,761 | 2,145 | 2,624 | 2,977 | 3,787 |
| 15 | 0,258 | 0,536 | 0,691 | 0,866 | 1,341 | 1,753 | 2,131 | 2,602 | 2,947 | 3,733 |
| 16 | 0,258 | 0,535 | 0,690 | 0,865 | 1,337 | 1,746 | 2,120 | 2,584 | 2,921 | 3,686 |
| 17 | 0,257 | 0,534 | 0,689 | 0,863 | 1,333 | 1,740 | 2,110 | 2,567 | 2,898 | 3,646 |
| 18 | 0,257 | 0,534 | 0,688 | 0,862 | 1,330 | 1,734 | 2,101 | 2,552 | 2,878 | 3,610 |
| 19 | 0,257 | 0,533 | 0,688 | 0,861 | 1,328 | 1,729 | 2,093 | 2,540 | 2,861 | 3,579 |
| 20 | 0,257 | 0,533 | 0,687 | 0,860 | 1,325 | 1,725 | 2,086 | 2,528 | 2,845 | 3,552 |
| 21 | 0,257 | 0,532 | 0,686 | 0,859 | 1,323 | 1,721 | 2,080 | 2,518 | 2,831 | 3,527 |
| 22 | 0,256 | 0,532 | 0,686 | 0,858 | 1,321 | 1,717 | 2,074 | 2,508 | 2,819 | 3,505 |
| 23 | 0,256 | 0,532 | 0,685 | 0,858 | 1,320 | 1,714 | 2,069 | 2,500 | 2,807 | 3,485 |
| 24 | 0,256 | 0,531 | 0,685 | 0,857 | 1,318 | 1,711 | 2,064 | 2,492 | 2,797 | 3,467 |
| 25 | 0,256 | 0,531 | 0,684 | 0,856 | 1,316 | 1,708 | 2,060 | 2,485 | 2,787 | 3,450 |
| 26 | 0,256 | 0,531 | 0,684 | 0,856 | 1,315 | 1,706 | 2,056 | 2,479 | 2,779 | 3,435 |
| 27 | 0,256 | 0,531 | 0,684 | 0,855 | 1,314 | 1,703 | 2,052 | 2,473 | 2,771 | 3,421 |
| 28 | 0,256 | 0,530 | 0,683 | 0,855 | 1,312 | 1,701 | 2,048 | 2,467 | 2,763 | 3,408 |
| 29 | 0,256 | 0,530 | 0,683 | 0,854 | 1,311 | 1,699 | 2,045 | 2,462 | 2,756 | 3,396 |
| 30 | 0,256 | 0,530 | 0,683 | 0,854 | 1,310 | 1,697 | 2,042 | 2,457 | 2,750 | 3,385 |
| 40 | 0,255 | 0,529 | 0,681 | 0,851 | 1,303 | 1,684 | 2,021 | 2,423 | 2,750 | 3,307 |
| 60 | 0,254 | 0,527 | 0,679 | 0,848 | 1,296 | 1,671 | 2,000 | 2,390 | 2,704 | 3,232 |
| 120 | 0,254 | 0,526 | 0,677 | 0,845 | 1,289 | 1,658 | 1,980 | 2,358 | 2,660 | 3,160 |
| ∞ | 0,253 | 0,524 | 0,674 | 0,842 | 1,282 | 1,645 | 1,960 | 2,326 | 2,576 | 3,090 |