

Grupo de Apoyo Nutricional. Hospital Clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana.

SUPLEMENTOS VITAMINO-MINERALES Y NUTRIENTES ENTERALES COMO ADYUVANTES DE LA CITORREDUCCIÓN NO QUIRÚRGICA EN LEUCEMIAS Y PROCESOS LINFO-PROLIFERATIVOS

*Luis Garcés García-Espinosa*¹.

RESUMEN

La citorreducción no quirúrgica en leucemias y procesos linfoproliferativos implica la administración de quimioterapia sola/combinada con radioterapia para la inducción de remisión de la enfermedad. Estos tratamientos deprimen la actividad anti-oxidante natural de la economía, depletan los depósitos tisulares de micronutrientes, causan anorexia, y eventualmente conducen al enfermo a la caquexia y la desnutrición. A pesar de estos efectos adversos, se discute todavía la efectividad de la suplementación vitamino-mineral y la Nutrición enteral volitiva como coadyuvantes de la citorreducción no quirúrgica en las leucemias y otros procesos linfoproliferativos. Las evidencias experimentales acumuladas en años recientes permiten afirmar que la administración de micronutrientes, estén éstos contenidos en preparaciones farmacológicas individuales o combinadas, o formando parte de diferentes soluciones enterales, pueden sinergizar la acción anti-neoplásica de los tratamientos citorreductores, aminorar los efectos adversos de tales terapias, y proteger a la célula sana de los daños colaterales propios de la quimioterapia y/o radioterapia. Las discusiones corrientes se centran en las dosis a administrar del micronutriente, y la superioridad terapéutica de uno sobre otro(s). La incorporación de la suplementación vitamino-mineral y la Nutrición enteral volitiva dentro del tratamiento médico de las leucemias y los procesos linfoproliferativos pudiera servir para asegurar la efectividad de la citorreducción tumoral, incrementar la calidad de vida percibida por el enfermo y los familiares, e incluso, reducir el riesgo de ocurrencia de recaídas y metástasis. *Garcés García-Espinosa L. Suplementos vitamino-minerales y nutrientes enterales como adyuvantes de la citorreducción no quirúrgica en leucemias y procesos linfo-proliferativos. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2010;20(2):318-32. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

Descriptor DeCS: Citorreducción tumoral / Antioxidantes / Leucemias / Nutrición / Micronutrientes / Nutrición enteral.

¹ Licenciado en Ciencias Alimentarias. Profesor instructor de la Facultad de Biología. Universidad de La Habana.

Recibido: 30 de Julio del 2010. Aceptado: 14 de Septiembre del 2010.

Luis Garcés García-Espinosa. Grupo de Apoyo Nutricional. Hospital Clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro 107. La Habana 10300. CUBA.

Correo electrónico: lgarcesg@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

El uso de suplementos vitamino-minerales y nutrientes enterales como adyuvantes de la citorreducción no quirúrgica (sea ésta quimioterapia sola/combinada con radioterapia) en las leucemias y los procesos linfoproliferativos constituye motivo de preocupación en la práctica oncohematológica de la institución de pertenencia del autor. Se percibe por los grupos básicos de trabajo del centro que el uso de tales productos en pacientes sujetos a citorreducción no quirúrgica puede afectar la efectividad de las terapias antineoplásicas y, por consiguiente, impedir que se alcance una reducción significativa de la masa tumoral, o una disminución de la tasa de proliferación celular, como para denotar la enfermedad en remisión. Es más, se afirma que el uso de estos productos puede traer consigo efectos contrarios a los deseados, tales como un aumento de la masa tumoral, o un incremento de la tasa de multiplicación celular. Esta línea de pensamiento resultaría entonces en la proscripción explícita del uso de suplementos vitamino-minerales, nutrientes enterales, y otros productos similares, en los enfermos sujetos a terapias anti-neoplásicas.¹⁻²

En el otro lado de la discusión, el GAN Grupo hospitalario de Apoyo Nutricional asiste a un aumento del número de pacientes que son intervenidos en la institución con terapias antineoplásicas no quirúrgicas, y la constatación de trastornos nutricionales de grado variable entre aquellos que inician tales tratamientos. El GAN percibe que la administración de tales terapias citorreductoras puede ocasionar un incremento significativo de las demandas metabólicas en los enfermos de leucemias y procesos linfoproliferativos, y que la satisfacción de estas demandas incrementadas puede afectarse por la mucositis observada como complicación de

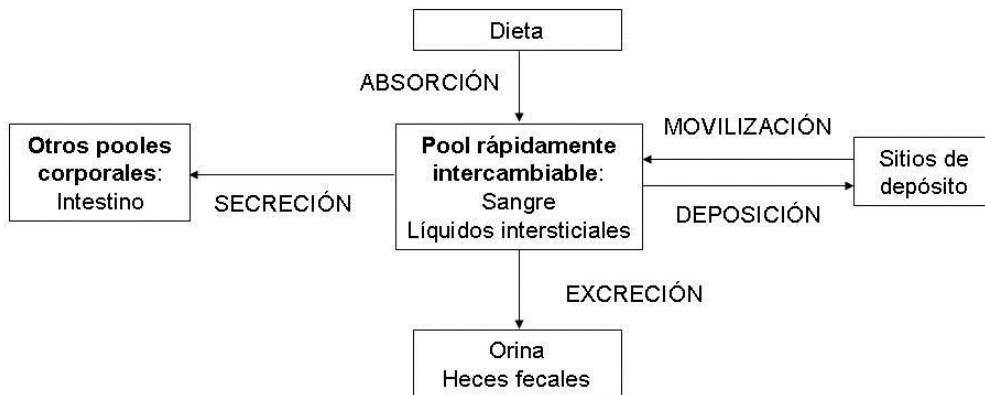
la terapia antineoplásica no quirúrgica, y que se evidencia por disfagia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarreas, e íleo gástrico. Aún cuando no se dispone de estudios controlados para afirmarlo, el GAN piensa que la desnutrición secundaria/asociada a la mucositis tóxica (sea ésta química/actínica/mixta) es el predictor más importante del éxito/fracaso de la terapia antineoplásica no quirúrgica.

El GAN ha sido encargado de la redacción/implementación/instalación/evaluación de las políticas institucionales de Nutrición artificial y Apoyo nutricional. En cumplimiento de tal misión, el GAN ha recomendado el uso de regímenes de intervención nutricional jerárquicamente estructurados orientados a la preservación/restauración/paliación del estado nutricional de los pacientes atendidos en la institución. Tales regímenes contemplan el uso de suplementos vitamino-minerales, suplementos dietéticos, módulos nutricionales, nutrientes enterales genéricos, nutrientes enterales especializados, e incluso soluciones parenterales de nutrientes. El empleo de tales regímenes en pacientes seleccionados ha resultado en mejoría de los indicadores nutricionales antropométricos y bioquímicos, y una disminución de la tasa de complicaciones médico-quirúrgicas. Luego, la presente revisión temática debería servir varios propósitos: explorar el conocimiento actual sobre la homeostasis vitamino-mineral en las leucemias y los procesos linfoproliferativos; presentar el estado de la desnutrición asociada a las leucemias y los procesos linfoproliferativos; explorar las interacciones entre la masa/célula tumoral y micronutrientes especificados, tales como las vitaminas y los minerales conocidos, así como otras sustancias promocionadas por sus posibles propiedades nutraceuticas; exponer el estado actual del apoyo nutricional en las leucemias y los procesos linfoproliferativos; y avanzar

recomendaciones de alcance institucional para el uso de productos nutricionales en estas entidades. De esta manera, se trataría de responder a la pregunta siguiente: ¿se justifica el aporte de vitaminas, minerales, y sustancias similares en el efecto terapéutico deseado, como preparaciones químicamente definidas, más allá de las cantidades aportadas mediante la dieta regular, en pacientes sujetos a citorreducción tumoral no quirúrgica? El tema es particularmente complejo, y ha estado cruzado por discusiones bizantinas sobre el carácter de las interacciones célula tumoral-micronutriente, como se ha expuesto previamente.

Esta revisión temática se limitará al posible rol de los suplementos vitamino-minerales y nutrientes enterales como adyuvantes de la dieta regular del enfermo sujeto a citorreducción tumoral no quirúrgica. Se concibe que el enfermo incorpore estas sustancias mediante la vía oral durante el tiempo que dure el tratamiento citorredutor. Está fuera del alcance de esta revisión la discusión sobre el diseño, implementación y conducción de esquemas intensivos/especializados de apoyo nutricional. El lector interesado puede acudir para ello a textos publicados previamente por el GAN de la institución.³⁻⁵

Figura 1. Modelo general de un pool corporal para el almacenamiento y distribución de un micronutriente especificado.



Homeostasis vitamino-mineral en las leucemias y los procesos linfoproliferativos.

El estado de las concentraciones séricas, y por ende, los depósitos tisulares de vitaminas y minerales, deberían constituirse en el primer punto a examinar antes de decidir una terapia de repleción vitamino-mineral, por cuanto este conocimiento determinará la necesidad (o no) de tal intervención. Para cualquier micronutriente, se puede proponer un modelo general de pool corporal de almacenamiento y distribución como el que se expone en la Figura 1. La homeostasis de la economía pasa por el mantenimiento de la constancia del tamaño del pool rápidamente intercambiable del elemento en cuestión, esto es, aquel que lo contiene para responder a las necesidades siempre cambiantes del organismo. Luego, las cantidades del micronutriente en el pool rápidamente intercambiable son la resultante de la absorción intestinal de las presentes en la dieta regular, la excreción renal e intestinal, la deposición en los tejidos de almacenamiento, y la movilización a partir de los mismos, y el intercambio con otros pools corporales. De esta manera, y según este modelo, se pudieran interpretar las causas para la depleción del micronutriente especificado que se pueda observar en la sangre del individuo: el pool más accesible a la indagación bioquímica: por aportes dietéticos insuficientes, excreción aumentada, aumento del recambio, o una combinación de todos los procesos anteriores.

La desnutrición asociada a las leucemias y los procesos linfoproliferativos

La DEN Desnutrición Energético-Nutricional es un hallazgo prevalente en los pacientes en el momento del diagnóstico.⁶⁻⁸ También se han descrito concentraciones

disminuidas de vitaminas y minerales en el plasma de enfermos de cáncer.⁹ Las causas de este estado de cosas pueden ser multifactoriales, y solaparse entre sí en su influencia. En la enfermedad tumoral se produce una disrupción profunda de la homeostasis de los pools corporales de los micronutrientes, como se puede inferir de los reportes de valores disminuidos de muchos de estos elementos en muestras de sangre de enfermos de cáncer. Los ingresos dietéticos son insuficientes, y la excreción renal y fecal suele estar aumentada, como expresión de una movilización aumentada y/o una deposición insuficiente. A ello se le suman las restricciones alimentarias autoimpuestas, o prescritas por el facultativo.

Se debe hacer notar que estas deficiencias micronutrimientales suelen ser hallazgos de laboratorio en las etapas iniciales de la enfermedad, por cuanto pueden no tener traducción clínica, o, visto de otro modo, no dominan el cuadro clínico, y por consiguiente, no se percibe que la corrección de tales deficiencias subclínicas modifique el curso de la enfermedad, o la respuesta al tratamiento. Sin embargo, es muy probable que estas deficiencias micronutrimientales se constituyan en cuadros carenciales clínicos tras la instalación de la citorreducción no quirúrgica.¹⁰ Son estas manifestaciones clínicas un recordatorio permanente del riesgo de depleción nutricional de pacientes con leucemias/procesos linfoproliferativos.

La anemia es un síntoma característico de los enfermos en el debut de la enfermedad, o en las etapas iniciales del proceso diagnóstico. La anemia pudiera sobrevenir por sangramientos, hemólisis, o incluso el hiperesplenismo que acompaña a muchas de las enfermedades leucémicas y linfoproliferativas. Pero más allá de las causas de instalación, la anemia indica depleción, e incluso agotamiento, de los

depósitos tisulares de hierro. La anemia también podría indicar depleción de los almacenes tisulares de factores promotores del crecimiento eritrocitario, como el ácido fólico y la cobalamina (también denominada como vitamina B₁₂). Los ingresos alimentarios disminuidos debidos a la anorexia que permea el Síndrome paraneoplásico contribuirían a depletar/empobrecer aún más los depósitos hísticos de muchas de las vitaminas y los minerales esenciales para el funcionamiento corporal integrado y coordinado.¹¹

Interacciones entre la célula/masa tumoral y vitaminas/minerales especificados

Llegado este punto, cabría tratar cuál es la naturaleza de las interacciones entre la célula tumoral y un micronutriente especificado, para así responder a la pregunta: ¿es la célula neoplásica un sumidero de nutrientes?

La maquinaria metabólica de la célula tumoral ha sido extensamente investigada en años recientes. La célula tumoral se distingue radicalmente de la sana respecto de cómo utiliza la energía metabólica. Mientras la célula sana obtiene toda la energía necesaria de la oxidación preferencial de glucosa hasta H₂O y CO₂ en la mitocondria vía el ciclo de Krebs, la célula tumoral deriva la energía que consume de la glucólisis aerobia, con acumulación de ácido láctico, debido probablemente a inhibición de la respiración mitocondrial causada, entre otros factores, a desórdenes del ADN mitocondrial.¹² Si bien la glucólisis aerobia es termodinámicamente ineficaz, proporciona energía metabólica rápidamente utilizable para asegurar la proliferación y expansión de la célula tumoral, sobre todo cuando el tenor de oxígeno es bajo por la ausencia de una red capilar propia. Debido a la elevada tasa de conversión del ácido pirúvico en láctico, la

célula tumoral expresa niveles incrementados de expresión del transportador GLUT1 para asegurar una captación máxima de glucosa.¹³ La enzima quinasa pirúvica es determinante en la conversión de la glucosa en ácido pirúvico, y requiere de minerales como K⁺, Mg⁺² y Mn⁺² para una actividad catalítica óptima.¹⁴ Luego, una tasa elevada de la actividad glicolítica aerobia pudiera conducir a disminución y eventual agotamiento de los pools celulares de estos minerales, y con ello, la aparición de síntomas sugestivos de la depleción de los mismos, como la fatiga muscular y la tetania.

La acumulación de ácido pirúvico ante a un deficiente metabolismo oxidativo mitocondrial, y la tasa limitada de conversión del mismo en ácido láctico con fines energéticos, implica la derivación de los precursores de aquel hacia vías metabólicas alternativas para la utilización de los mismos. Muchos de los precursores del ácido pirúvico se derivan hacia la formación de nucleótidos mediante la ruta de las pentosas, para de esta manera sostener las tasas elevadas de síntesis de ácidos nucleicos.¹⁵ La tiamina (léase vitamina B₁) participa como coenzima de las reacciones de transcetolación propias del ciclo de las pentosas.¹⁵ Luego, una elevada actividad del ciclo de las pentosas pudiera resultar en agotamiento de las concentraciones titulares de esta vitamina.

En ausencia de una fuente de átomos de carbono para la síntesis de energía metabólica, la célula tumoral recurre a la glutamina: un aminoácido condicionalmente esencial, para la síntesis de ATP vía la conversión de la misma en metabolitos intermediarios del ciclo de Krebs.¹⁶⁻¹⁷ La desaminación oxidativa de la glutamina requiere de la participación de NAD⁺/NADP⁺: formas coenzimáticas de la niacina. En concordancia con lo expuesto previamente, la elevada actividad de

desaminación oxidativa para la utilización de la glutamina por la célula tumoral puede causar disminución de las concentraciones de esta vitamina, a menos que sean repuestas con la dieta regular y/o suministradas exógenamente.

La célula tumoral también exhibe un incremento de la actividad de la sintetasa de ácidos grasos: enzima que convierte el acetyl-CoA originado del ácido cítrico exportado hacia el citosol desde la mitocondria en ácido palmítico (y otros ácidos grasos saturados) mediante una secuencia ordenada de pasos.¹⁸ La sintetasa de ácidos grasos es un enorme agregado macromolecular constituido por 2 subunidades, cada una con 7 sitios catalíticos diferentes, y contiene ácido pantoténico como grupo prostético de la proteína transportadora de acilos incluida en esta megaestructura.¹⁹ La síntesis de ácidos grasos consume potenciales de reducción del tipo $\{NADPH + H^+\}$ aportado por enzimas que requieren de la niacina como coenzima.¹⁹ Así, y en línea con similares razonamientos anotados más arriba, un incremento de la actividad de la sintetasa de ácidos grasos puede traer consigo depleción de las concentraciones celulares de niacina, ácido pantoténico y otros micronutrientes requeridos para la homeostasis de la economía.

Como corolario de todo lo expuesto, se puede decir que, en la misma medida en que se exponga la actividad metabólica de la célula tumoral, se comprenderá mejor que ésta puede actuar como un sumidero de micronutrientes que se consumen durante los procesos metabólicos de síntesis de energía y ácidos nucleicos. La depleción de los contenidos celulares de estos micronutrientes solo puede resultar en un agravamiento del entorno en el que debe operar la célula sana, y con ello, una mayor vulnerabilidad al daño que comporta la agresión tumoral.

Estado actual del apoyo nutricional en las leucemias y los procesos linfoproliferativos

En este apartado, se debería examinar la interrogante siguiente: ¿puede el aporte de micronutrientes modificar el crecimiento, desarrollo y expresión fenotípica de la célula neoplásica? Las posibles respuestas se podrían organizar a lo largo de 3 posibles vertientes: el aporte de micronutrientes no influye en la evolución de la célula neoplásica; la deprivación nutricional (léase ayuno) puede contribuir al control del crecimiento tumoral; y el aporte de micronutrientes puede modificar la respuesta de la célula tumoral a la terapia citorreductora no quirúrgica. De hecho, este último presupuesto pudiera replantearse de otra manera: el aporte de micronutrientes pudiera mejorar la respuesta de la célula sana ante la proliferación neoplásica.

Durante años se ha especulado que la deprivación (micro)nutricional debería ser la pauta de actuación durante la conducción de esquemas citorreductores. De hecho, y si se consideran las evidencias expuestas en el apartado precedente, el ayuno haría imposible la reposición de los depósitos de micronutrientes requeridos para el sostén de la maquinaria metabólica de la célula tumoral, y de esta manera, se podría esperar una disminución de la actividad exaltada de los sistemas enzimáticos alterados, lo que en definitiva conduciría al hambre celular, y la apoptosis tumoral.²⁰ No obstante, se reitera que el ayuno priva a la célula sana de nutrientes esenciales para protegerse de la agresión tumoral, y los daños colaterales de la citorreducción tumoral, y enrarece el entorno en el que está inmersa, incrementándose así el riesgo de ocurrencia de efectos indeseables y potencialmente letales de la terapia antitumoral.²⁰

La otra línea de pensamiento esbozada plantea que el aporte de nutrientes, más allá del vehiculado en la prescripción dietética,

no ejerce influencia alguna sobre la respuesta de la célula tumoral a la citorreducción tumoral, y por lo tanto, la actuación del nutricionista debe limitarse al diseño de un menú alimentario variado y palatable, que aporte la suficiente energía como para que el enfermo pueda sostener el ritmo cotidiano de actividades.²¹

En contraposición con las posiciones esbozadas, se dispone de una extensa literatura sobre la influencia de los suplementos vitamino-minerales y nutrientes enterales en la respuesta de la célula tumoral a la citorreducción, pero hay que admitir que las evidencias no son conclusivas en un sentido o el otro. Se piensa que el citostático ejerce sus acciones anti-neoplásicas al promover localmente la ocurrencia de altos tenores de especies reactivas de oxígeno, lo que traería como consecuencia el daño de la célula tumoral, y de esta manera, la inducción de la apoptosis.²² El aporte de micronutrientes revertiría este escenario, con más fuerza si se administran antioxidantes, puesto que éstos pudieran proteger a la célula tumoral del efecto tumoricida de los agentes anti-neoplásicos, resultando por lo tanto en una efectividad disminuida de la citorreducción tumoral.

Por otro lado, los micronutrientes pueden competir con los quimioterápicos de acción anti-neoplásica por ocupar los sitios de unión presentes en la superficie de enzimas que gobiernan rutas metabólicas claves en la célula tumoral. El caso del ácido fólico es un buen ejemplo de lo anterior. El metotrexato, un conocido agente citostático, inhibe competitivamente la enzima reductasa del ácido dihidrofólico: responsable de la conversión del ácido fólico en tetrahidrofólico, el cofactor necesario para la transferencia de especies contentivas de un solo átomo de carbono en muchas reacciones metabólicas. Algunas de estas reacciones afectan la proliferación celular, incluyendo la síntesis de ácido timidílico y

de los nucleótidos precursores de los ácidos nucleicos. La inhibición de la enzima sintetasa del ácido timidílico es, quizás, el efecto más importante del metotrexato, resultando en una inhibición de la síntesis del ADN.²³ Como quiera que dicha inhibición es competitiva, se supone que el aporte exógeno de ácido fólico durante la citorreducción tumoral con metotrexato dejaría sin efecto la acción inhibitoria del citostático en virtud de un efecto de acción de masas, y reduciría por ende el efecto terapéutico del mismo.^{1-2,20}

Estas evidencias han sido cuestionadas debido a que se han obtenido después de estudios de quimioprevención, mediante diseños experimentales diferentes de los que habría que seguir si el caso fuera de un ensayo clínico a doble-ciegos, controlado con placebo.²⁴ Si la citorreducción tumoral fuera afectada por la suplementación con anti-oxidantes, entre otros micronutrientes, entonces se debería proscribir de la dieta regular del enfermo las fuentes alimentarias de aquellos, como las frutas y los vegetales, apoyando entonces la opción del ayuno como intervención nutricional durante la citorreducción tumoral, lo que en definitiva es un contrasentido.²⁵ Además, se cuenta con suficiente experiencia del uso efectivo de anti-oxidantes sintéticos como el amifostine y la dexrazoxane en el tratamiento de los efectos colaterales de la citorreducción tumoral, sin que se afecte la efectividad de la misma. Es más: la incorporación de micronutrientes selectos como adyuvantes de la citorreducción tumoral resultó en una menor tasa de efectos colaterales; una mayor tasa de resultados exitosos del tratamiento, e incluso una supervivencia prolongada.²⁶⁻²⁷ El uso de anti-oxidantes puede resultar en una mayor tasa de completamiento exitoso de la quimioterapia, una menor frecuencia de ajuste a la baja de las dosis del agente anti-neoplásico, y una menor toxicidad anti-

neoplásica.²⁸ Se tienen incluso los resultados de estudios observacionales que concluyeron que la exclusión de los suplementos de micronutrientes de la citorreducción tumoral significó una menor efectividad de las terapias antineoplásicas.²⁹ Por lo tanto, en el momento actual, no se justifica la exclusión de la suplementación vitamino-mineral y los nutrientes enterales de los protocolos de citorreducción tumoral no quirúrgica en las leucemias y los procesos linfo-proliferativos en calidad de adyuvantes de los agentes antineoplásicos.

Mecanismos de acción de los micronutrientes como adyuvantes de la citorreducción tumoral

Los micronutrientes pueden intervenir en la citorreducción tumoral de 2 formas distintas: como protectores de la célula sana, por un lado; y potenciadores de la acción anti-neoplásica de la citorreducción tumoral, por el otro. Se han descrito suficientemente los beneficios de la suplementación vitamino-mineral en la protección de la célula sana contra la acción nociva de las especies reactivas de oxígeno generadas durante el tratamiento citorreductor, y la paliación de los daños colaterales de la citorreducción tumoral, como la mucositis.³⁰ En consecuencia, se han prescrito protocolos para el uso de micronutrientes selectos en el tratamiento de la disfagia, las náuseas, los vómitos, y las diarreas.

Resulta atrayente la utilización de micronutrientes como potenciadores de la acción anti-neoplásica de la citorreducción tumoral. De hecho, se pudiera anticipar una sinergia entre la actuación íntima del nutriente en el metabolismo celular/tisular, y la máxima exposición de la célula tumoral al agente anti-neoplásico, todo lo cual resultaría en inducción de apoptosis, lisis tumoral incrementada, una mayor efectividad de la terapia citorredutora, un

menor riesgo de recurrencia tumoral y/o metástasis, y una supervivencia prolongada. Así, por ejemplo, los anti-oxidantes pueden contrarrestar la acción de aldehídos presentes localmente que impiden el paso de la célula tumoral por las distintas etapas del ciclo celular, aumentando así la capacidad del anti-neoplásico para causar lisis tumoral.³¹ Los micronutrientes con propiedades anti-oxidantes, como el ácido ascórbico (vitamina C) y los tocoferoles (vitamina E), al igual que el selenio, pueden inducir apoptosis selectiva de la célula tumoral, preservando a la célula sana; así como prevenir la angiogénesis tumoral y la diseminación metastásica.²⁰ Los fito-esteroides: esteroides presentes en los tejidos vegetales con capacidad de actuación hormonal, como la quercetina y la genisteína, también exhiben estas propiedades pro-apoptóticas, lo que abre nuevas posibilidades de intervención nutricional en las enfermedades onco-hematológicas.²⁰

La actividad anti-neoplásica de los micronutrientes se ha trazado hasta *loci* metabólicos especificados. Así, los polifenoles presentes en el té, los ácidos grasos de cadena larga de la serie $\omega 3$ contenidos en el aceite de pescados azules, y los flavonoides pueden alterar la expresión del transportador GLUT1, y de esta manera, reducir la captación de glucosa por la célula tumoral e inducir la lisis tumoral.³²⁻³⁵ La sibilina extraída de la leche del cardo: una planta emparentada con la alcachofa, puede afectar la actividad glucolítica de la célula tumoral, y con ello, reducir la utilización de glucosa para la síntesis de energía metabólica.³⁶ La actividad de la sintetasa tumoral de los ácidos grasos puede ser influida por la caquetina del té, los ácidos grasos de la serie $\omega 3$, los β -glucanos presentes en el centeno y hongos, el resveratrol de las uvas moradas, ciertos flavonoides como la luteolina, y el ácido

linoleico conjugado contenido en la leche.³⁷⁻

⁴² Luego, en base a los hallazgos citados, se avizora una nueva etapa en el uso de los micronutrientes como adyuvantes de la citorreducción tumoral si las terapias de suplementación con tales sustancias demuestran ser exitosas en la regulación “hacia-abajo” de sitios metabólicos de la célula tumoral.

nutrientes enterales como adyuvantes de la citorreducción tumoral no quirúrgica en las leucemias y los procesos linfoproliferativos. Ciertamente, aun cuando se percibe que el uso de los micronutrientes discutidos en este ensayo puede ser beneficioso para el enfermo, las recomendaciones para la inclusión de los mismos en la terapia citorreductora integral deben establecer el

Tabla 1. Recomendaciones para el uso de suplementos vitamino-minerales y nutrientes enterales como adyuvantes de la citorreducción tumoral no quirúrgica en las leucemias y los procesos linfoproliferativos.

<ul style="list-style-type: none"> • <i>En sujetos no desnutridos, capaces de sostener el estado nutricional del uso de la vía oral:</i> Preparación multivitamínico genérico: 1 tableta/24 horas. • <i>En sujetos no desnutridos, que muestran signos clínicos de carencias micronutrimientales, vg., anemia:</i> Hierro: 35 mg/24 horas Acido fólico: 15 mg/24 horas Cobre: 1 – 5 mg/24 horas • <i>En sujetos en los que se desea máxima actividad citorreductora, a la vez que protección de las células sanas de los daños colaterales de la citorreducción:</i> Acido fólico: 15 – 30 mg/24 horas Vitamina E: 10 mg/24 horas Vitamina C: 1 – 2 mg/24 horas Vitamina A: 1 mg (3300 UI)/24 horas Selenio: 30 – 40 µg/24 horas Zinc: 5 – 10 mg/24 horas Cobre: 1 – 5 mg/24 horas • <i>En sujetos no desnutridos, pero con dificultades para satisfacer los requerimientos nutrimentales diarios, lo que se traduce en imposibilidad de sostener el estado nutricional del uso solo de alimentos por vía oral:</i> Nutriente enteral genérico sin/con fibra dietética incorporada: 20 – 40% de las necesidades diarias de energía • <i>En sujetos no desnutridos, que exhiben daños colaterales del tratamiento citorreductor, vg., mucositis:</i> Nutriente enteral especializado (preferiblemente oligomérico) que aporte glutamina, arginina, ácidos grasos ω3, selenio, zinc, ribonucleótidos: 20 – 40% de las necesidades diarias de energía

Recomendaciones para el uso de micronutrientes como adyuvantes de la citorreducción tumoral en las leucemias y los procesos linfoproliferativos

Llegado este punto en la discusión, solo es natural avanzar recomendaciones sobre el uso de suplementos vitamino-minerales y

tipo de nutriente y la dosis a emplear, la frecuencia de administración, y la duración del tratamiento.

El establecimiento de recomendaciones se complica ante las diversas formas de presentación de tales productos. El mercado ofrece preparaciones únicas de micronutrientes, así como combinaciones de

los mismos en dosis que pueden ser tanto fisiológicas como supra-fisiológicas.⁴³ Los nutrientes enterales también pueden presentarse como polvos para reconstituir en agua, o líquidos listos-para-usar, incluir los micronutrientes conocidos en dosis fisiológicas, o destacarse por la presencia de una sustancia especificada con propiedades nutraceuticas anticipadas, como la fibra dietética, los ácidos grasos $\omega 3$, aminoácidos como la glutamina y la arginina, antioxidantes como el selenio, e incluso ribonucleótidos.

Un menú alimentario completo, variado, equilibrado y palatable, que aporte la energía metabólica requerida para el mantenimiento del peso del paciente que sea adecuado para la estatura es, por propia definición, nutricionalmente completa. En tales condiciones, la administración diaria de un preparado multivitamínico sería más que suficiente para la preservación de los depósitos tisulares de los micronutrientes involucrados en la respuesta del organismo contra la agresión tumoral y los daños colaterales de la citorreducción. La educación del paciente en el consumo de soja y crucíferas como el brócoli, por solo mencionar algunos ejemplos, podría ser una estrategia complementaria para incorporar en la dieta regular sustancias con propiedades nutraceuticas aún no disponibles en preparaciones farmacéuticas individualizadas.

La presencia de signos clínicos de carencias micronutrientales en el enfermo durante el curso de la citorreducción tumoral obligaría a la indicación de preparaciones especificadas de micronutrientes selectos. A modo de ejemplo: la corrección de la anemia implicaría el uso de suplementos orales de hierro, ácido fólico, cobre y/o vitamina B12 en dosis de reposición.

Se ha discutido el papel de la vitamina C como adyuvante de la terapia antineoplásica. Se han propuesto dosis suprafisiológicas de

ácido ascórbico a fin de prevenir la angiogénesis y evitar la diseminación metastásica.⁴⁴ Se debe recordar que más allá de las dosis fisiológicas reconocidas de las vitaminas hidrosolubles, cantidades superiores se excretan en la orina, por lo que el posible efecto beneficioso de las supra- o mega-dosis de vitamina C son, cuando más, discutibles. Las otras vitaminas con propiedades antioxidantes (AED) son de naturaleza liposoluble, por lo que las dosis a administrar de las mismas dependerán del tamaño del tejido adiposo del sujeto.

El uso de la vitamina D durante la citorreducción tumoral no quirúrgica ha recibido mucha atención en años recientes.⁴⁵ Bajos niveles de las formas activas de esta vitamina en el momento del diagnóstico de un cáncer de mama pueden predecir una mayor mortalidad.⁴⁶ La suplementación con vitamina D puede contribuir a una mejor tolerancia de la terapia citorreductora.²⁹ Por consiguiente, el *status* de la vitamina D debería ser objetivo primario del equipo médico de asistencia del enfermo, máxime si el caso fuera de un paciente que pasa la mayor parte de las horas diurnas circunscrito a la cama, sin recibir suficiente luz solar, y cubierto con ropas. La exposición al sol serviría como estrategia preventiva de la depleción del pool corporal de vitamina D. Asimismo, el consumo de aceites extraídos de vegetales o pescados como el bacalao y el tiburón, también sería útil en el mantenimiento de los niveles requeridos de esta vitamina.

La relación dosis-respuesta de muchos de los micronutrientes no es enteramente lineal, sino en forma de "U", lo que implica que el efecto beneficioso de los mismos (y ello atañe con particular fuerza a las vitaminas con propiedades antioxidantes) solo se observaría en un rango estrecho de concentraciones de las mismas.⁴⁷ Esta forma en "U" de la relación dosis-respuesta también pudiera explicar los hallazgos

inconsistentes e incluso contradictorios observados después del uso de vitamina A en estos escenarios.⁴⁸ En consecuencia, se debe evitar en lo posible (hasta que no se tengan evidencias inequívocas de lo contrario) el uso arbitrario de micronutrientes en dosis supra-fisiológicas. La suplementación del enfermo con micronutrientes en las dosis aceptadas corrientemente como fisiológicas parece ser segura y aceptable.⁴⁹ La excepción a la regla podría ser el caso del enfermo en el que se ha de iniciar un esquema citorreductor intensivo y agresivo, y para el que se desea la máxima sensibilidad posible de la célula tumoral al efecto del(los) antineoplásico(s) a emplear, junto con la mayor protección de la célula sana de los daños colaterales de los mismos. En tales circunstancias, la suplementación del enfermo con altas dosis de múltiples micronutrientes (extensivas a dosis elevadas de las vitaminas CEDA con acción antioxidante) pueden mejorar la eficacia de la radioterapia al aumentar la respuesta tumoral a la energía ionizante al mismo tiempo que se disminuye la toxicidad asociada.⁵⁰⁻⁵¹ Sin embargo, se ha reportado que tal estrategia pudiera resultar en un acortamiento de la supervivencia del enfermo.⁵²

La imposibilidad del enfermo de sostener el estado nutricional durante el curso de la citorreducción tumoral obligaría a recurrir a la Nutrición enteral volitiva: esto es, el aporte de micronutrientes por vía oral vehiculados en preparaciones químicamente definidas, nutricionalmente completas, que serían administradas por vía oral. La Nutrición enteral volitiva serviría, por un lado, como forma de paliar la pérdida observada de peso, mientras que, por el otro, aportaría los micronutrientes requeridos en las cantidades necesarias para la prevención de carencias micronutrientales, y lograr así el efecto adyuvante deseado. En tal sentido, el uso de nutrientes enterales genéricos

podría ser una opción costo-eficaz. El empleo de nutrientes enterales especializados sería efectivo solo si se tienen en cuenta las características particulares del enfermo, el momento clínico en que se encuentra, y los objetivos a lograr con el esquema citorreductor. La presencia de mucositis pudiera ser una indicación para la utilización de soluciones enterales de nutrientes que incluyen a la glutamina.⁵³ La necesidad de potenciar los efectos citorreductores del antineoplásico, y a la vez, proteger a la célula sana de los daños colaterales implícitos pudiera justificar el uso de nutrientes enterales contentivos de ácidos grasos $\omega 3$ y/o antioxidantes como el selenio, además de los ya nombrados.

CONCLUSIONES

La desnutrición es un fenómeno asociado a toda enfermedad oncohematológica, sea ésta el producto de la misma enfermedad, o el efecto adverso del tratamiento médico-farmacológico. Se hace necesario entonces que tales pacientes reciban la intervención nutricional que se juzgue adecuada para el éxito de la citorreducción tumoral. La suplementación vitamino-mineral y la Nutrición enteral volitiva constituyen estrategias de intervención nutricional que deben ser consideradas en el enfermo oncohematológico. No existe evidencia alguna que sugiera que el uso de micronutrientes interfiera con los mecanismos farmacológicos de acción de las terapias antineoplásicas. Privar al enfermo de una intervención nutricional especificada solo traerá como consecuencia que lo mate el cáncer y la desnutrición- lo primero que se presente.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por el apoyo brindado en la redacción de este ensayo.

SUMMARY

Non-surgical tumor reduction in leukemias and lymphoproliferative processes implies the administration of chemotherapy alone/combined with radiotherapy for inducing remission of the illness. These treatments reduce the economy's natural anti-oxidant activity, depress tissue depots of micronutrients, cause anorexia, and eventually lead the patient to cachexia and malnutrition. In spite of these adverse effects, the effectiveness of vitamin-mineral supplements and volitive Enteral nutrition as adjuvants of non-surgical tumor reduction in leukemias and lymphoproliferative processes is still questioned. Experimental evidences accumulated in recent years allow to conclude that administration of micronutrients, whether these are contained within individual or combined pharmacological preparations, or as part of different enteral solutions, can synergize with anti-neoplastic action of tumor-reducing treatments, ameliorate the adverse effects of such therapies, and protect the healthy cell from collateral damages as seen in chemotherapy and/or radiotherapy. Current discussions are centered on micronutrient dose to administer and therapeutic superiority of one nutrient over the other(s). Introduction of vitamin-mineral supplementation and volitive Enteral nutrition within the medical treatment of leukemias and lymphoproliferative processes could serve to secure the effectiveness of tumor reduction, increase quality of life as perceived by the patient and his/her relatives, and also to reduce the risk of relapses and metastasis.

Garcés García-Espinosa L. Vitamin-minerals supplements and enteral nutrients as adjuvants of nonsurgical cytoreduction of leukemias and lymph proliferative processes. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2010;20(2):318-32. *RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

Subject headings: Tumor reduction / Antioxidants / Leukemias / Nutrition / Micronutrients / Enteral nutrition.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. D'Andrea GM. Use of antioxidants during chemotherapy and radiotherapy should be avoided. *CA Cancer J Clin* 2005;55:319-21.
2. Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ, Sagar SM, Vickers A, Blumberg JB. Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? *J Natl Cancer Inst* 2008;100:773-83.
3. Martínez González C, Santana Porbén S. Diseño e implementación de un esquema intrahospitalario de Nutrición enteral. *Rev Cubana Aliment Nutr* 2001;15:130-8.
4. Santana Porbén S, Barreto Penié J, Martínez González C, Borrás Espinosa A. Diseño e implementación de un esquema intrahospitalario de Nutrición Parenteral. I. Nutrición Parenteral Periférica. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2007;17:186-208.
5. Santana Porbén S, Barreto Penié J, Martínez González C, Borrás Espinosa A. Diseño e implementación de un esquema intrahospitalario de Nutrición Parenteral. II. Nutrición Parenteral Central. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2008;18:93-125.
6. Nixon DW. Nutrition and cancer. *J Med Assoc Ga* 1991;80:141-3.
7. Klimczak A, Malinowska K, Kubiak K. Tumour illnesses and nutrition. *Pol Merkur Lekarski* 2009;27:242-4.
8. Chon Rivas I, Chi Ramírez D, León González R, Blanco Bouza J, Cuevas Véliz I, Rodríguez Abascal A, Mederos Alfonso N, Roca Muchuli C. La importancia del estado nutricional para el paciente oncológico. *RCAN Rev Cub Aliment Nutr* 2009;19:133-45.

9. Khanzode SS, Muddeshwar MG, Khanzode SD, Dakhale GN. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different stages of breast cancer. *Free Radic Res* 2004;38:81-5.
10. Weijl NI, Hopman GD, Wipkink-Bakker A, Lentjes EGWM, Berget HM. Cisplatin combination chemotherapy induces a fall in plasma antioxidants of cancer patients. *Ann Oncol* 1998;9:1331-7.
11. Ladas EJ, Jacobson JS, Kennedy DD, Teel K, Fleischauer A, Kelly KM. Antioxidants and cancer therapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2004;22:517-28.
12. Kim YS, Maruvada P, Milner JA. Metabolomics in biomarker discovery: future uses for cancer prevention. *Future Oncology* 2008;4:93-102.
13. Amann T, Maegdefrau U, Hartmann A y cols. GLUT1 expression is increased in hepatocellular carcinoma and promotes tumorigenesis. *Am J Pathol* 2009;174:1544-52.
14. Glycolysis, gluconeogenesis, and the pentose phosphate pathway. En: *Lehninger's Principles of Biochemistry*. Capítulo 14. (Editores Nelson DL, Cox MM). Cuarta Edición. Freeman WH Publishing House. Pennsylvania: 2006. pp 521-559.
15. Wood T. Physiological functions of the pentose phosphate pathway. *Cell Biochem Funct* 1986;4:241-7.
16. Bode BP, Fuchs BC, Hurley BP y cols. Molecular and functional analysis of glutamine uptake in human hepatoma and liver-derived cells. *Am J Physiol* 2002;283:G1062-G1073.
17. Wise DR, DeBerardinis RJ, Mancuso A y cols. Myc regulates a transcriptional program that stimulates mitochondrial glutaminolysis and leads to glutamine addiction. *PNAS* 2008;105:18782-7.
18. Griffin JL, Kauppinen RA. A metabolomics perspective of human brain tumours. *FEBS Journal* 2007;274:1132-9.
19. Smith S. The animal fatty acid synthase: one gene, one polypeptide, seven enzymes. *FASEB J* 1994;8:1248-59.
20. Borek C. Dietary antioxidants and human cancer. *Integr Cancer Ther* 2004;3:333-41.
21. Urquhart Fewell A. Training the hospital dietitian. *American J Nurs* 1916;16:970-4.
22. Coia LR, Moyland DJ. *Introduction to Clinical Radiation Oncology*. Medical Physics Publishing. Madison, Wisconsin: 1998.
23. Smith AD, Kim YI, Refsum H. Is folic acid good for everyone? *Am J Clin Nutr* 2008;87:517-33.
24. Prasad KN, Cole WC, Kumar B, Che Prasad K. Pros and cons of antioxidant use during radiation therapy. *Cancer Treat Rev* 2002;28:79-91.
25. Moss RW. Should patients undergoing chemotherapy and radiotherapy be prescribed antioxidants? *Integr Cancer Ther* 2006;5:63-82.
26. Simone CB 2nd, Simone NL, Simone V, Simone CB. Antioxidants and other nutrients do not interfere with chemotherapy or radiation therapy and can increase kill and increase survival, Part 1. *Altern Ther Health Med* 2007;13:22-8.
27. Simone CB 2nd, Simone NL, Simone V, Simone CB. Antioxidants and other nutrients do not interfere with chemotherapy or radiation therapy and can increase kill and increase survival, Part 2. *Altern Ther Health Med* 2007;13:40-7.
28. Block KI, Koch AC, Mead MN, Tothy PK, Newman RA, Gyllenhaal C. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic

- review of the evidence from randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2008;123:1227-39.
29. Ströhle A, Zänker K, Hahn A. Nutrition in oncology: the case of micronutrients (review). *Oncol Rep* 2010;24:815-28.
 30. Moss RW. Do antioxidants interfere with radiation therapy for cancer? *Integr Cancer Ther* 2007;6:281-92.
 31. Block KI. Antioxidants and cancer therapy: furthering the debate *Integr Cancer Ther* 2004;3:342-8.
 32. Cao H, Hininger-Favier I, Kelly MA *y cols.* Green tea polyphenol extract regulates the expression of genes involved in glucose uptake and insulin signaling in rats fed a high fructose diet. *J Agric Food Chem* 2007;55:6372-8.
 33. Cao H, Urban Jr JF, Anderson RA. Cinnamon polyphenol extract affects immune responses by regulating anti- and proinflammatory and glucose transporter gene expression in mouse macrophages. *J Nutr* 2008;138:833-40.
 34. Pifferi F, Roux F, Langelier B *y cols.* (n-3) polyunsaturated fatty acid deficiency reduces the expression of both isoforms of the brain glucose transporter GLUT1 in rats. *J Nutr* 2005;135:2241-6.
 35. Strobel P, Allard C, Pérez Aclé T, Calderón R, Aldunate R, Leighton F. Myricetin, quercetin and catechin-gallate inhibit glucose uptake in isolated rat adipocytes. *Biochem J* 2005;386:471-8.
 36. Raina K, Serkova NJ, Agarwal R. Silibinin feeding alters the metabolic profile in TRAMP prostatic tumors: 1Hnmrs-based metabolomics study. *Cancer Res* 2009;69:3731-5.
 37. Puig Miquel T, Relat J, Marrero PF, Haro D, Brunet J, Colomer R. Green tea catechin inhibits fatty acid synthase without stimulating carnitine palmitoyl-transferase-1 or inducing weight loss in experimental animals. *Anticancer Res* 2008;28:3671-6.
 38. Gotoh N, Nagao K, Onoda S *y cols.* Effects of three different highly purified n-3 series highly unsaturated fatty acids on lipid metabolism in C57BL/KsJ-dbl db mice. *J Agr Food Chem* 2009;57:11047-54.
 39. Choi JS, Kim H, Jung MH, Hong S, Song J. Consumption of barley β -glucan ameliorates fatty liver and insulin resistance in mice fed a high-fat diet. *Mol Nutr Food Res* 2010;54:1004-13.
 40. Gnoni GV, Paglialonga G. Resveratrol inhibits fatty acid and triacylglycerol synthesis in rat hepatocytes. *Eur J Clin Invest* 2009;39:211-8.
 41. Brusselmans K, Vrolix R, Verhoeven G, Swinnen JV. Induction of cancer cell apoptosis by flavonoids is associated with their ability to inhibit fatty acid synthase activity. *J Biol Chem* 2005;280:5636-45.
 42. Lau DSY, Archer MC. The 10t,12c isomer of conjugated linoleic acid inhibits fatty acid synthase expression and enzyme activity in human breast, colon, and prostate cancer cells. *Nutr Cancer* 2010;62:116-21.
 43. Rock CL. Multivitamin-multimineral supplements: who uses them? *Am J Clin Nutr* 2007;85(Suppl):277S-279S.
 44. Ashino H, Shimamura M, Nakashima H; *et al.* Novel function of ascorbic acid as an angiostatic factor. *Angiogenesis* 2003;6:259-69.
 45. Tuohimaa P. Vitamin D, aging, and cancer. *Nutr Rev* 2008;66(10 Suppl 2):S147-S152.
 46. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Koo J, Hood N. Prognostic effects of 25-hydroxy-vitamin D levels in early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:3757-63.
 47. Douron M. U-shaped dose-response curves: implications for risk characterization of essential elements and other chemicals. *J Toxicol Environ Health A* 2010;73:181-6.

48. Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, Barrandon E, Bertrais S, Galan P, Hercberg S. β -carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2010;127:172-84.
49. Muenstedt K, El-Safadi S. Nutritive supplements- help or harm for breast cancer patients? *Breast Care (Basel)* 2010;5:383-7.
50. Prasad KN, Cole WC, Kumar B, Prasad KC. Scientific rationale for using high-dose multiple micronutrients as an adjunct to standard and experimental cancer therapies. *J Am Coll Nutr* 2001;20(5 Suppl):450S-463S.
51. Prasad KN. Multiple dietary antioxidants enhance the efficacy of standard and experimental cancer therapies and decrease their toxicity. *Integr Cancer Ther* 2004;3:310-22.
52. Lesperance ML, Olivotto IA, Forde N, Zhao Y, Speers C, Foster H, Tsao M, MacPherson N, Hoffer A. Mega-dose vitamins and minerals in the treatment of non-metastatic breast cancer: an historical cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2002;76:137-43.
53. Greenlee H, Hershman DL, Jacobson JS. Use of antioxidant supplements during breast cancer treatment: a comprehensive review. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:437-52.